

- [8] I. C. Nordin, *J. Heterocycl. Chem.* 3, 531 (1966).
- [9] a) P. Allen u. J. Ginos, *J. Org. Chem.* 28, 2759 (1963); b) J. E. DuBois u. C. Lion, *Tetrahedron* 29, 3417 (1973).
- [10] a) F. Leffler u. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 2252 (1937); b) A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39, 2787 (1974).
- [11] a) Y. Ito, Y. Inubushi, M. Zenbayashi, S. Tomita u. T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4447 (1973); b) Y. Ito, I. Ito, T. Hirai u. T. Saegusa, *Synth. Commun.* 4, 97 (1974); c) Y. Ito, T. Hirai u. T. Saegusa, *J. Organomet. Chem.* 82, C47 (1974).
- [12] H. Witte u. W. Seeliger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 996.
- [13] Z. T. Fomum, P. D. Landor, S. R. Landor u. G. B. Mpango, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1101.
- [14] E. E. Schweizer u. S. V. DeVoe, *J. Org. Chem.* 40, 144 (1975).
- [15] Siehe [9a]. Erhältlich bei Aldrich Chemicals Co.
- [16] A. I. Meyers, D. L. Temple, R. L. Nolen u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39, 2778 (1974).
- [17] M. W. Rathke u. A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3222 (1970); 93, 2318 (1971); R. J. Cregeg, J. L. Hermann, C. S. Lee, J. E. Richman u. R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2425; P. L. Creger, J. Am. Chem. Soc. 92, 1396 (1970) und zit. frühere Arbeiten; P. E. Pfeffer, L. S. Silbert u. E. Kinsel, *J. Org. Chem.* 37, 1256 (1972).
- [18] A. I. Meyers, G. Knaus u. K. Kamata, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 268 (1974); A. I. Meyers u. G. Knaus, *ibid.* 96, 6508 (1974); A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata u. M. E. Ford, *ibid.* 98, 567 (1976).
- [19] Erhältlich bei a) Parke-Davis & Co., Industrial Products Division, Detroit, Michigan; b) Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin; c) Elars Biochemical Co., Fort Collins, Colorado.
- [20] C. E. Whitten, M. E. Ford u. A. I. Meyers, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] A. I. Meyers u. K. Kamata, *J. Org. Chem.* 39, 1603 (1974); *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2290 (1976).
- [22] A. I. Meyers u. C. E. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6226 (1975).
- [23] A. I. Meyers, E. D. Mihelich u. K. Kamata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 768.
- [24] A. I. Meyers, E. D. Mihelich u. R. L. Nolen, *J. Org. Chem.* 39, 2783 (1974).
- [25] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *Heterocycles* 2, 181 (1974).
- [26] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 40, 1186 (1975).
- [27] E. D. Mihelich, Ph. D. Thesis, Colorado State University 1975.
- [28] U. Schöllkopf u. D. Hoppe, *Angew. Chem.* 82, 483 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 459 (1970).
- [29] A. I. Meyers, G. Knaus u. P. M. Kendall, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3495.
- [30] A. I. Meyers u. P. M. Kendall, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1337.
- [31] O. Cervinka u. O. Belovsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 30, 2487 (1965).
- [32] S. R. Landor, A. R. Tatchell u. B. Miller, *J. Chem. Soc. C* 1966, 2280; *C* 1967, 197.
- [33] G. M. Giongo, F. DeGregorio, N. Palladino u. W. Marconi, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3195.
- [34] G. Giacomelli, R. Menicagli u. L. Lardicci, *J. Org. Chem.* 38, 2370 (1973).
- [35] S. Yamaguchi u. H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 38, 1870 (1973).
- [36] A. I. Meyers u. M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1341.
- [37] T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainburg u. D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3657.
- [38] J. D. Morrison u. H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1971, S. 415ff.
- [39] A. I. Meyers u. E. W. Collington, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6676 (1970); R. S. Brinkmeyer, E. W. Collington u. A. I. Meyers, *Org. Synth.* 54, 42 (1974).
- [40] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* 1974, 163, 167.
- [41] Diskussion dieses „Umpolung“ genannten Konzepts siehe D. Seebach u. D. Enders, *Angew. Chem.* 87, 1 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 15 (1975).
- [42] J. E. Dubois u. C. Lion, *C. R. Acad. Sci. C* 274, 303 (1972); *Tetrahedron* 29, 3417 (1973); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2673; *C. R. Acad. Sci. C* 277, 1383 (1973).
- [43] A. I. Meyers, E. M. Smith u. M. S. Ao, *J. Org. Chem.* 38, 2129 (1973).
- [44] A. I. Meyers u. M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2861.
- [45] K. Hirai, H. Matsuda u. Y. Kishida, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 2067 (1972).
- [46] Weitere Beispiele: A. I. Meyers u. M. E. Ford, noch unveröffentlicht.
- [47] A. I. Meyers u. M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2861.
- [48] A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39, 2787 (1974).
- [49] W. E. Parham u. Y. Sayed, *J. Org. Chem.* 39, 2053 (1974).
- [50] H. W. Gschwend u. A. Hamdam, *J. Org. Chem.* 40, 2008 (1975).
- [51] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 40, 3158 (1975).
- [52] A. I. Meyers u. E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 7383 (1975).
- [53] Durch die Gomberg-Reaktion: W. E. Bachman u. R. A. Hoffman, *Org. React.* 2, 224 (1944); O. C. Dermer u. M. T. Edison, *Chem. Rev.* 57, 77 (1957); D. R. Augood u. G. H. Williams, *ibid.* 57, 123 (1957); durch die Ullmann-Reaktion: P. E. Fantan, *ibid.* 64, 613 (1964).
- [54] W. Wolf u. N. Kharasch, *J. Org. Chem.* 30, 2493 (1965).
- [55] E. C. Taylor, F. Kienzle u. A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6088 (1970); E. C. Taylor, H. W. Altland u. A. McKillop, *J. Org. Chem.* 40, 2351 (1975).
- [56] J. F. W. Keana u. T. D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1273 (1975).
- [57] R. R. Curtis u. R. G. Fenwick, *Chem. Phys. Lipids* 11, 11 (1973).
- [58] J. F. Hanson, K. Kamata u. A. I. Meyers, *J. Heterocycl. Chem.* 10, 711 (1973).
- [59] R. Andreasch, *Monatsh. Chem.* 5, 33 (1884).

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.

Totalsynthese von Methionin-Enkephalin

Von Wolfgang Voelter, Claus Bürvenich, Hans Horn, Hubert Kalbacher und Emanuel Pietrzik^[*]

Am 18. Dezember 1975 haben Hughes et al.^[1] die Identifizierung zweier Pentapeptide, isoliert aus Schweinehirn, beschrieben: Im vas deferens der Maus zeigt Methionin-Enkephalin (H—Tyr—Gly—Gly—Phe—Met—OH) zwanzigfache und Leucin-Enkephalin (H—Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu—OH) zehnfache Normorphinwirkung. Wir beschreiben hier die ersten Einzelheiten einer klassischen Totalsynthese des „endogenen Opiats“ Methionin-Enkephalin^[2].

Abbildung 1 zeigt die Synthesestrategie. Zur Darstellung des Peptids wurden folgende Ausgangsstoffe synthetisiert: Boc—L-Tyr(Bzl)—OH^[3] ($F_p = 109^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +5^\circ$, $c=1$,

[*] Prof. Dr. W. Voelter, Dipl.-Chem. C. Bürvenich, Dipl.-Chem. H. Horn, Dipl.-Chem. H. Kalbacher und Dipl.-Chem. E. Pietrzik
Chemisches Institut der Universität
Auf der Morgenstelle, 7400 Tübingen

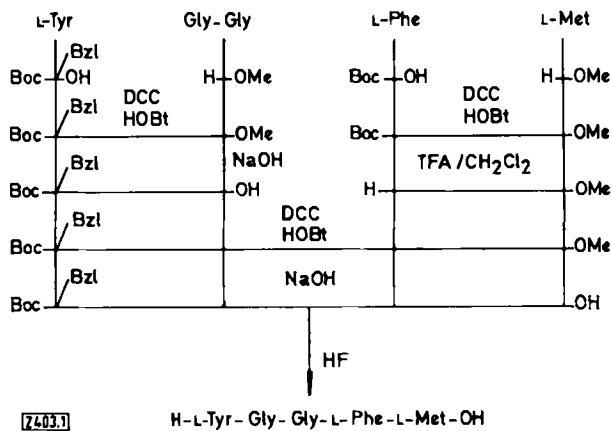


Abb. 1. Syntheseschema zur Darstellung von Methionin-Enkephalin.

CH_3COOH), $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$ ^[4] (dargestellt aus $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OH}$ und Thionylchlorid/ CH_3OH (1.2:12), $\text{Fp}=122^\circ\text{C}$), $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$ ^[3] ($\text{Fp}=83-84^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D=-4^\circ$, $c=1$, CH_3COOH) und $\text{H}-\text{L-Met}-\text{O}-\text{Me} \cdot \text{HCl}$ ^[4] ($\text{Fp}=144^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D=+26.3^\circ$, $c=1$, H_2O).

Durch zwölfstündiges Kuppeln von 1.02 g (2.75 mmol) $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{OH}$ und 0.50 g (2.75 mmol) $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$ mit 0.6 g (2.90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 0.37 g (2.75 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in DMF wird $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe}$ synthetisiert und bei $\text{pH}=12.5$ (eingestellt mit 1 N NaOH) in Dioxan/Wasser (1:1) verseift (Ausbeute 1.0 g = 75%).

Das geschützte C-terminale Dipeptidfragment $\text{H}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$ wird durch Reaktion von 5.3 g (20 mmol) $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$ und 3.99 g (20 mmol) $\text{H}-\text{L-Met}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$ mit 4.12 g (20 mmol) DCC und 5.4 g (40 mmol) HOBt in DMF über $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$ gewonnen; die *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe wird mit Trifluoressigsäure (TFA)/ CH_2Cl_2 (1:1) abgespalten (Ausbeute 5.9 g = 70% als TFA-Derivat).

Analog zu den beiden beschriebenen Peptidknüpfungen werden aus 1 g (2 mmol) $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OH}$ und 0.85 g (2 mmol) $\text{H}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ 1.2 g (Ausbeute 77%) geschütztes Pentapeptid $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$ gewonnen. Nach zwölfständiger Verseifung des Methylesters bei Raumtemperatur in Methanol/Wasser (1:1) bei $\text{pH}=12.5$ (mit 1 N NaOH eingestellt), Neutralisieren mit 1 N HCl und Abziehen des Lösungsmittels werden die restlichen Schutzgruppen mit HF in Anwesenheit von Anisol abgespalten, und das Peptid wird mit Ether gefällt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Peptids 90 min lang mit Dowex 1 × 8 (OH-Form) gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes kristallisiert man das Peptid aus Ether-Alkohol-Gemischen um (Ausbeute 540 mg = 61%). Die Reinheit wird dünnenschichtchromatographisch überprüft (Kieselgelplatten (F₂₅₄) von Merck, Fließmittel: *n*-Butanol-Eisessig-Wasser (3:1:1, $R_f=0.42$).

Methionin-Enkephalin schmilzt ab 195°C unter Zersetzung; sein Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ beträgt $+31.5^\circ$ ($c=0.96$, CH_3OH).

Eingegangen am 23. Februar 1976 [Z 403]

CAS-Registry-Nummern:

$\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{OH}$: 54784-43-9 /
 $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe} \cdot \text{HCl}$: 2776-60-5 / $\text{H}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OH}$: 556-50-3 /
 $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$: 13734-34-4 / $\text{H}-\text{L-Met}-\text{O}-\text{Me} \cdot \text{HCl}$: 2491-18-1 /
 $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{OMe}$: 57729-52-9 /
 $\text{H}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$: 22248-60-8 / $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{OH}$: 13734-34-4 /
 $\text{Boc}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$: 40290-63-9 /
 $\text{Boc}-\text{L-Tyr(Bzl)}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OMe}$: 58569-54-3 /
 $\text{H}-\text{L-Tyr}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{L-Phe}-\text{L-Met}-\text{OH}$: 58569-55-4.

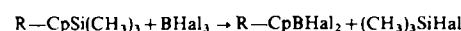
- [1] J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan u. H. R. Morris, Nature 258, 577 (1975).
- [2] D. Gupta u. W. Voelker, Hypothalamic Hormones, Structure, Synthesis and Biological Activity, Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- [3] E. Schnabel, Justus Liebigs Ann. Chem. 702, 188 (1967).
- [4] M. Brenner u. W. Huber, Helv. Chim. Acta 36, 1109 (1953).

Eine einfache Synthese von Cyclopentadienylboranen^[**]

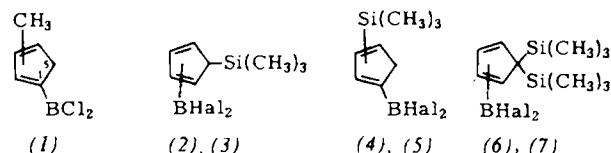
Von Peter Jutzi und Arnulf Seufert^[†]

Cyclopentadienylsilane erweisen sich aufgrund ihrer reaktiven Silicium-Kohlenstoff-Bindung als präparativ wertvolle Agentien zur schonenden Übertragung von Cyclopentadienyl-Liganden auf andere Elemente^[1,2]. Wir berichten hier über die Anwendung dieses Syntheseprinzips zur Darstellung von Cyclopentadienylboranen; bisher kannte man nur wenige Verbindungen dieser Art, die nach vergleichsweise komplizierten Verfahren dargestellt worden waren^[3].

Bei der Umsetzung trimethylsilylsubstituierter Cyclopentadiene^[4,5] mit Bortrihalogeniden entstehen unter Trimethylhalogensilan-Abspaltung dihalogenborylsubstituierte Cyclopentadiene:



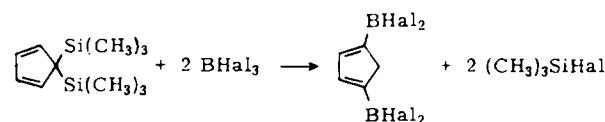
Zur Demonstration der Anwendungsbreite dieses Verfahrens haben wir bisher die Verbindungen (1)-(7) hergestellt; sie sind farblose, äußerst luftrandsensitive Flüssigkeiten.



Hal = Cl in (2), (4), (6); Hal = Br in (3), (5), (7)

Die Reaktionen laufen bei meist sehr milden Bedingungen nahezu quantitativ ab. Ausbeuteverluste entstehen erst bei der destillativen Aufarbeitung aufgrund der Thermolabilität einiger Verbindungen.

Mehrach borsubstituierte Cyclopentadiene konnten nach den bisher bekannten Methoden zur Synthese von Monoborylcyclopentadienen nicht dargestellt werden, da bei Metallierungsversuchen die B-C-Bindung gespalten wird^[3a,6]. Nach unserem Verfahren können auch Diborylcyclopentadiene sehr einfach synthetisiert werden. So entstehen bei der Umsetzung von 5,5-Bis(trimethylsilyl)cyclopentadien mit 2 Äquivalenten Bortrihalogenid die sehr luftrandsensitive, kristallinen Verbindungen (8), (9) und (10).



Hal = Cl in (8), Br in (9), I in (10) (8), (9), (10)

[*] Doz. Dr. P. Jutzi und Dipl.-Chem. A. Seufert
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Am Hubland, 8700 Würzburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.