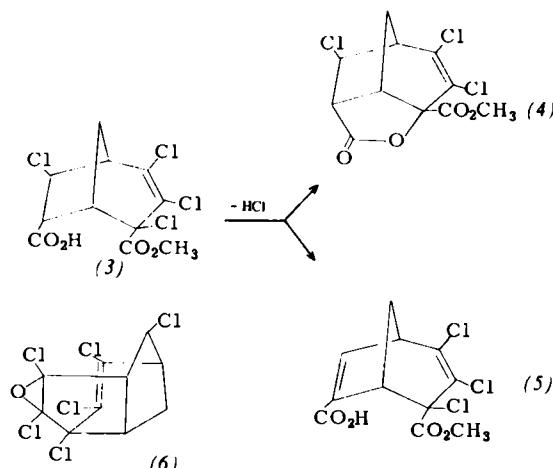


Das farblose 1,3,7,8,8a,9-Hexachlor-4a,5,6,8a-tetrahydro-1,3-epidioxy-4,6-methanoisochroman (2), $F_p = 100\text{--}101^\circ\text{C}$, ist bei Raumtemperatur beständig. Erst unter Einwirkung von Feuchtigkeit tritt langsame Zersetzung ein. Durch reduktive Öffnung mit KI in Methanol erhält man den Monomethylester (3). Die Strukturzuordnung von (2) beruht auf den spektroskopischen Daten und auf der Strukturanalyse von (3) und dessen Dehydrohalogenierungsprodukten (4) und (5)^[4].



Daß Verbindung (2) kein Primärozonid ist, ergibt sich aus den ^{13}C -NMR-Daten des Epoxids (6)^[5].

Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von 1 g (1) in 100 ml CCl_4 wird bei Raumtemperatur bis zur Blaufärbung ozonisiert. Nach 2 h wird überschüssiges Ozon mit N_2 vertrieben und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether) gereinigt und aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 0.85 g (75 %) (2).

Eingegangen am 20. April 1976 [Z 460]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 56641-38-4 / (2): 59473-46-0 / Ozon: 10028-15-6.

- [1] R. Criegee, Angew. Chem. 87, 765 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 745 (1975); zit. Lit.
- [2] K. Griesbaum u. J. Brüggemann, Chem. Ber. 105, 3638 (1972); K. Griesbaum u. P. Hofmann, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
- [3] Brit. Pat. 940679 (1964), Velsicol Chemical Corp.; Chem. Abstr. 60, 9167f (1964); S. Gäß, H. Parlar, W. P. Cochran, H. G. Fitzky, D. Wendisch u. F. Korte, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1.
- [4] Bei der Reaktion von (2) mit KI in CH_3OH entstehen (3) und (4) im Verhältnis 1:1.5. Verbindung (3) wird durch Chromatographie an Kieselgel quantitativ in (4) überführt. Durch Erwärmen einer acetonischen Lösung von (3) auf ca. 50°C wird ausschließlich Verbindung (5) gebildet.
- [5] Verbindung (6) wird durch Umsetzung von (1) mit CrO_3 in Eisessig hergestellt.

4,6-Diphenyl-thieno[3,4-*d*][1,3]dioxol-2-on-5,5-dioxid, ein neuartiges Aktivierungsmittel für Peptidsynthesen^[**]

Von Oswald Hollitzer, Alfred Seewald und Wolfgang Steglich^[*]
Das durch Umsetzung des Sulfons (1)^[1] mit Phosgen/Pyridin leicht zugängliche 4,6-Diphenyl-thieno[3,4-*d*][1,3]dioxol-2-

[*] Dr. O. Hollitzer, Dipl.-Chem. A. Seewald und Prof. Dr. W. Steglich
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
1 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

[**] Diese Arbeit wurde durch das ERP-Sondervermögen unterstützt.

on-5,5-dioxid (2) ist als doppelt aktivierter cyclischer Kohlensäureester [IR (KBr): $\nu_{\text{CO}} = 1895\text{ cm}^{-1}$] von präparativem Interesse.

Wie wir fanden, reagiert (2) mit Carbonsäuren und Pyridin in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln glatt zu den Estern (3) (Tabelle 1), die als gemischte Anhydride einer vinylogen Sulfonsäure [IR (KBr): $\nu_{\text{CO}} = 1780\text{--}1775$ und 1720 cm^{-1}] ausgezeichnete Acylüberträger sind. Einfache Ester (3) können auch direkt aus (1) mit den üblichen Acylierungsmethoden hergestellt werden, jedoch ist (2) bei *N*-Acylaminosäuren wegen der hohen Ausbeuten und milden Reaktionsbedingungen vorzuziehen.

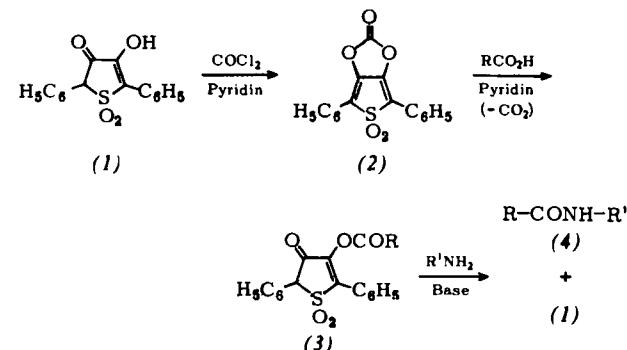


Tabelle 1. 4-Acyloxy-3-oxo-2,5-diphenyl-2,3-dihydrothiophen-1,1-dioxide (3)

Verb.	RCO	Ausb. [%] [b]	Methode [c]	F_p [°C] [d]	$[\alpha]_D^{20}$ [°] [d]
(3a)	$\text{H}_5\text{C}_2\text{CO}$	70	C	101–102	—
(3b)	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$	91	C	177–178	—
(3c)	Z-Val	95	A	161–163	43.5
		82	B		
(3d)	Z-Pro	99	A	104–106	54.3
(3e)	Boc-Pro	98	A	158–159	55.7
(3f)	Boc-Phe	96	A	170	39.0
(3g)	Boc-Met	91	A	193–194	37.4

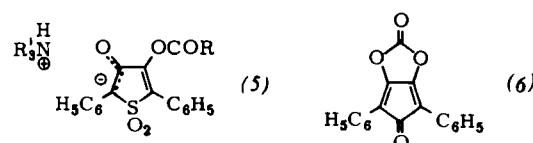
[a] Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.

[b] Rohausbeuten an spektroskopisch reinen Verbindungen.

[c] A: aus Carbonsäure, Pyridin und (2); B: aus Carbonsäure, (1) und Dicyclohexylcarbodiimid; C: aus Carbonsäurechlorid, (1) und Pyridin.

[d] Werte für die umkristallisierten analysenreinen Verbindungen. (3c)–(3g) liegen als Diastereoisomerengemische vor. $[\alpha]_D = c = 1$ in Dichlormethan.

Die aktivierten Ester (3) sind gut kristallisierende, haltbare Verbindungen, die mit Aminen in Gegenwart von 1 mol Pyridin oder Triethylamin rasch Amide (4) liefern. Der Basenzusatz verhindert eine Verlangsamung der Reaktion durch das freigesetzte saure Sulfon (1)^[2]. Besonders vorteilhaft ist, daß die Ester (3) bei Zugabe der Aminkomponente orangefarbene Anionen (5) bilden^[3], deren Verschwinden unter Farbwechsel nach Hellgelb das Ende der Umsetzung anzeigen. Das neben dem Amid (4) entstehende Sulfon (1) ist durch Ausschütteln mit wäßrigem Hydrogencarbonat leicht zu entfernen^[4]. Die Aktivierung mit (2) und die Amidkopplung zu (4) können auch ohne Isolierung der aktivierten Ester (3) als Eintopfreaktion durchgeführt werden.



Wie Tabelle 2 zeigt, entstehen auch sterisch anspruchsvollere Dipeptidderivate (4) innerhalb weniger min in nahezu quantitativen Ausbeuten. Die Produkte wurden ohne Umkristallisa-

tion charakterisiert und waren in den meisten Fällen analysenrein. Eine gaschromatographische Untersuchung des *N*-Trifluoracetyl-Pro-Val-methylesters^[5] ergab, daß Aktivierung und Peptidkopplung beim Z-Pro-Val-OMe ohne Racemisierung ablaufen^[6].

Tabelle 2. *N*-Acyldipeptidester (4) [a].

(4)	Reaktionszeit [min] Zugesetzte Base	Ausb. [%]	Fp [°C] [Lit.-Fp.]	Lit.
Z-Val-Val-OMe	120, Triethylamin	97	104 [107-109]	[7]
Z-Pro-Val-OtBu	10, Pyridin	94	111-112 [114-115]	[8]
	120, Triethylamin	97	112-114 [c]	
	60, Pyridin [b]	94	107-111	
Boc-Phe-Val-OMe	15, Triethylamin	93	110-112 [120-122] [d]	[9]
Boc-Met-Ala-OMe	120, Triethylamin	99	72 [87-88]	[10]

[a] Ausb. und Fp der Rohprodukte nach Trocknen im Ölumpenvakuum.

[b] Ohne Isolierung von (3d) nach 60 min Voraktivierung von Benzylloxycarbonylprolin (Z-Pro) mit (2) und Pyridin.

[c] $[\alpha]_D^{25} = -34.0$ ([8]: -34.3°); jeweils c = 1 in DMF.

[d] $[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$ ([9]: -11°); c = 1 bzw. 0.5 in DMF.

Konkurrenzversuche lehren, daß die Ester (3) wirksamere Acylüberträger sind als die bei Peptidsynthesen viel benutzten *p*- und *o*-Nitrophenylester^[11]. So ergibt ein Gemisch äquimolarer Mengen von (3b), *p*-Nitrophenylacetat und Benzylamin in THF nach 2 h bei Raumtemperatur 97% *N*-Benzylpivalamid und 3% *N*-Benzylacetamid (NMR- und GC-Analyse), obwohl (3b) sterisch erheblich benachteiligt ist. (3a) und *o*-Nitrophenylacetat bilden mit Valinmethylester in THF ein Gemisch von 99% *N*-Propionyl- und nur 1% *N*-Acetyl derivat. Wir führen die große Reaktivität der Ester (3) gegenüber Aminen darauf zurück, daß die Enolatgruppe im Anion (5) die Aminolyse durch intramolekulare allgemeine Basenkatalyse beschleunigt^[12].

Prinzipiell kann die Peptidsynthese auch mit 4,6-Diphenylcyclopenta[d][1,3]dioxol-2,6-dion (6) durchgeführt werden, das aus 4-Hydroxy-2,5-diphenyl-4-cyclopenten-1,3-dion^[13], Phosgen und Pyridin analog (2) erhältlich ist [(6): schwarzviolette Kristalle, die sich >100°C ohne deutlichen Fp zersetzen; IR (KBr): $\nu_{CO} = 1890 \text{ cm}^{-1}$].

4,6-Diphenyl-thieno[3,4-d][1,3]dioxol-2-on-5,5-dioxid (2)

Zu 30 g (0.10 mol) 4-Hydroxy-3-oxo-2,5-diphenyl-2,3-dihydrothiophen-1,1-dioxid (1)^[1] und 17 ml (0.21 mol) Pyridin in 600 ml trockenem Tetrahydrofuran werden unter kräftigem Rühren bei 20°C 100 ml einer 20proz. Lösung von Phosgen in Toluol (≈ 0.2 mol) getropft. Nach 1 h saugt man das Pyridiniumchlorid ab, befreit das Filtrat mit einem trockenen N₂-Strom vom überschüssigen Phosgen und engt im Vakuum auf $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Volumens ein. Nun wird erneut filtriert und das Filtrat bis zur Kristallisation von (2) eingeeengt. Nach mehrstündigem Stehen bei 0°C sind 24 g (73%) gelbgrün fluoreszierende Nadelchen auskristallisiert, die sich >250°C zersetzen. Durch Zugabe von Natronlauge zur eingedampften Mutterlauge, Filtration und Ansäuern kann (1) zurückgewonnen werden.

Aktivierter Ester (3f) des *N*-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanins

1.96 g (6.0 mmol) (2), 1.33 g (5.0 mmol) Boc-Phe-OH und 0.49 ml (6.0 mmol) Pyridin werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan 2 h gerührt (CO₂-Entwicklung!). Anschließend wäscht man jeweils dreimal mit 20proz. Citronensäurelösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung, dann nochmals mit Citronensäurelösung und Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft im Vakuum ein. Ausb. 2.63 g (96%), Fp = 169°C, nach Umkristallisieren aus Essigester/Petrolether Fp = 170°C.

N-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-valin-methylester vom Typ (4)

Zur rotorangen Lösung von 1.10 g (2.0 mmol) (3f) und 0.61 g (4.4 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan

werden 0.40 g (2.4 mmol) Valinmethylester-hydrogenchlorid gegeben, wobei die Farbe sofort nach Hellgelb umschlägt. Es wird noch 15 min bei 20°C gerührt und wie bei (3f) aufgearbeitet. Ausb. 0.70 g (93%).

Eingegangen am 18. Dezember 1974 [Z 163]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummern:

- (1): 54714-10-2 / (2): 54714-11-3 / (3a): 54714-12-4 / (3b): 54714-13-5;
- (3c), Isomer a: 54750-86-6 / (3c), Isomer b: 54750-87-7 /
- (3d), Isomer a: 54714-14-6 / (3d), Isomer b: 54714-15-7 /
- (3e), Isomer a: 54714-16-8 / (3e), Isomer b: 54714-17-9 /
- (3f), Isomer a: 54714-18-0 / (3f), Isomer b: 54714-19-1 /
- (3g), Isomer a: 54714-20-4 / (3g), Isomer b: 54714-21-5 /
- (6): 54714-22-6 / H₃C₂COCl: 79-03-8 / (CH₃)₃CCOCl: 3282-30-2 ,
- Z-Val-Val-OMe: 1999-88-8 / Z-Pro-Val-O-t-Bu: 26061-29-0 /
- Boc-Phe-Val-OMe: 2754-02-1 / Boc-Met-Ala-OMe: 18670-99-0 /
- Z-Val-OH: 1149-26-4 / Z-Pro-OH: 1148-11-4 /
- Boc-Pro-OH: 15761-39-4 / Boc-Phe-OH: 13734-34-4 /
- Boc-Met-OH: 2488-15-5.

[1] C. G. Overberger, S. P. Liggett u. E. A. Swire, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2856 (1950); M. Chaykovsky, M. H. Lin u. A. Rosowsky, J. Org. Chem. 37, 2018 (1972).

[2] pK_a ≈ 4.3; vgl. R. H. Eastman u. R. M. Wagner, J. Amer. Chem. Soc. 71, 4089 (1949).

[3] Die Farbintensität entspricht der Basenstärke der Amine: Alkylamine > Aminosäureester > Pyridin. Beim Zusammengießen von (3b) mit Dicyclohexylamin in Tetrahydrofuran fällt ein orangefarbenes Salz vom Typ (5) aus [$F_p = 205-207^\circ\text{C}$, IR (KBr): $\nu_{CO} = 1756 \text{ cm}^{-1}$]. In CHCl₃ zeigt es zwei Carbonylbanden bei 1760 und 1718 cm^{-1} , so daß zumindest teilweise freies (3b) vorliegen muß.

[4] Durch Ansäuern der wäßrigen Phase kann (1) zurückgewonnen und erneut der Darstellung von (2) zugeführt werden.

[5] F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer u. W. König, Angew. Chem. 75, 282 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 183 (1963).

[6] Bei der Synthese von Boc-Leu-Phe-Val-OtBu aus Boc-Leu-Phe-OH, (2) und H-Val-OtBu tritt erhebliche Racemisierung ein. W. König, Hoechst AG, persönliche Mitteilung.

[7] W. König u. R. Geiger, Chem. Ber. 103, 2034 (1970).

[8] W. König u. R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970).

[9] O. Goffredo, L. Bernardi, G. Bosisio u. F. Chillemi, Gazz. Chim. Ital. 95, 172 (1965).

[10] C. Schattenkerk, I. Voskuyl-Holtkamp u. R. Bokhorst, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 92, 92 (1973).

[11] M. Bodanszky, K. W. Funk u. M. L. Fink, J. Org. Chem. 38, 3565 (1973) und vorhergehende Arbeiten.

[12] Vgl. Zusammenfassung von J. H. Jones, Chem. Ind. (London) 1974, 723.

[13] L. Claisen u. Th. Ewan, Liebigs Ann. Chem. 284, 245 (1895).