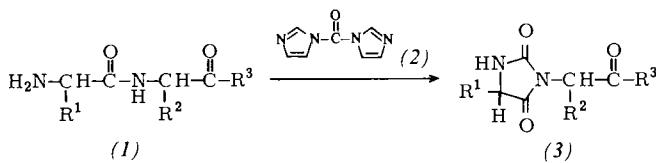


- [1] G. Stork, A. Y. W. Leong, A. M. Touzin, *J. Org. Chem.* 41, 3491 (1976).  
[2] B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus, W. Steglich, *Chem. Ber.*, im Druck; DOS 2336718 (1975); *Chem. Abstr.* 82, 156263s (1975); vgl. auch S. Götz, W. Steglich, *Chem. Ber.* 109, 2327 (1976); S. Götz, B. Kübel, W. Steglich, *ibid.* 109, 2331 (1976); D. Hoppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2185.  
[3] H. L. Needles, K. Ivanetich, *Chem. Ind. (London)* 1967, 581. Das von den Autoren als Lösungsmittel vorgeschlagene DMF ist für präparative Zwecke ungeeignet.  
[4] a) B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* 87, 64 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 58 (1975); b) verbesserte Cyclisierungsbedingungen: N. Engel, B. Kübel, W. Steglich, *ibid.* 89, 408 (1977) bzw. 16, 394 (1977).  
[5] R. Appel, H. Schöler, *Chem. Ber.* 110, 2382 (1977).  
[6] Zur Cyclisierung der *N*-Acylaminosäure-allylester ist  $\text{COCl}_2/\text{NEt}_3$  gleichgut geeignet, vgl. [4b].  
[7] Zur Hydrolyse des sterisch stark gehinderten, thermolabilen Oxazolions (7) hat sich „wasserfreies Hydroxid“ bewährt [(7)/ $\text{KOtBu}/\text{H}_2\text{O} = 1:8:2$ ; 12 h, 20°C]: P. G. Gassman, W. N. Schenck, *J. Org. Chem.* 42, 918 (1977).  
[8] R. Lohmar, W. Steglich, unveröffentlicht.  
[9] E. Baltazzi, R. Robinson, *Chem. Ind. (London)* 1954, 191.  
[10] G. H. Posner, D. J. Brunelle, L. Sinoway, *Synthesis* 1974, 662.  
[11] G. Schulz, W. Steglich, unveröffentlicht.

### N-terminale Cyclisierung von Peptiden mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

Von Franz Esser und Otto Roos<sup>[\*]</sup>

Wir fanden, daß sich *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2)<sup>[1]</sup> unter sehr milden Bedingungen mit C-terminal geschützten Peptiden (1) glatt und racemisierungsfrei zu Hydantoinpeptiden vom Typ (3) umsetzt [(3c) und (3d)] nach Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe]. Diese Cyclisierung läßt sich auch an fester Phase durchführen<sup>[2]</sup>.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
(3a)	(S)-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	(S)-CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub>
(3b)	H	(S)-3-Indolylmethyl	Met-Gly-NH <sub>2</sub>
(3c)	(S)-3-Indolylmethyl	(S)-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Asp-Phe-NH <sub>2</sub>
(3d)	(R)-3-Indolylmethyl	(S)-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Asp-Phe-NH <sub>2</sub>

Tabelle 1. Einige Daten der hergestellten Verbindungen.

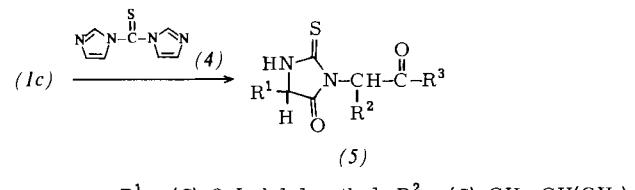
Edukt	Produkt	Verf.	Ausb. [%]	Fp [°C] (Zers.)	R <sub>f</sub> [d]	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c = 1, DMF)	<sup>13</sup> C-NMR δ	
(1a)	H-Asp(CH <sub>2</sub> Ph)-Phe-NH <sub>2</sub>	(3a)	A	88	166–169	0.96	– 131.8	155.6
(1b)	H-Gly-Trp-Met-Gly-Pol [f]	(3b)	B	40 [a]	136	0.24	– 18.61	157.7
(1c)	H-Trp-Leu-Asp(CH <sub>2</sub> Ph)-Phe-NH <sub>2</sub>	(3c)	A	60 [b]	161–162	0.2	—	155.8
(1c')	H-Trp-Leu-Asp(CH <sub>2</sub> Ph)-Phe-BzPol [g]	(3c)	B	94 [c]	158–160	0.2	– 44.7	—
(1d)	H-D-Trp-Leu-Asp(CH <sub>2</sub> Ph)-Phe-BzPol [g]	(3d)	B	74 [c]	152–154	0.23	– 18.60	158.9
(1c)	H-Trp-Leu-Asp(CH <sub>2</sub> Ph)-Phe-NH <sub>2</sub>	(5)	A	91	103–115	0.83	– 27.34	184.3
(6)	H-β-Ala-Phe-NH <sub>2</sub>	(7)	A	77	133–135	0.6	– 6.54	148.4

[a] Bezogen auf Aminosäurebeladung am Merrifield-Harz; nach ammonolytischer Abspaltung. [b] Nach hydrogenolytischer Entbenzylierung. [c] Bezogen auf Aminosäurebeladung am Benzhydrylamin-Harz; nach acidolytischer Abspaltung. [d] Laufmittel:  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 65:25:4$ . [e] Signal des C-Atoms der neu eingeführten CO- oder CS-Gruppe (TMS = 0, in  $[\text{D}_6]-\text{DMSO}$ ); Dr. K. H. Pook, Ingelheim. [f] Pol = Merrifield-Harz. [g] BzPol = Benzhydrylamin-Harz.

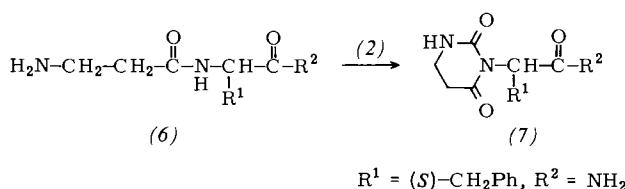
[\*] Dr. F. Esser, Dr. O. Roos  
C. H. Boehringer Sohn, Abteilung Pharmachemie  
Postfach 200, D-6507 Ingelheim

Die Bedeutung des Verfahrens liegt darin, derartig abgewandelte Peptide, die für das Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Peptidhormonen interessant sind, leicht zugänglich zu machen. Die bisher bekannten Darstellungsmethoden<sup>[3]</sup> verlangen relativ drastische Bedingungen und sind deshalb in ihrer Anwendungsbreite stark eingeschränkt.

Analog zu den Hydantoinen (3) werden Thiohydantoin (5) durch Umsetzung mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol (4) erhalten.



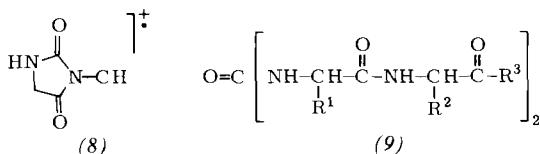
Peptide (6) mit N-terminaler  $\beta$ -Aminosäure cyclisieren mit (2) zu 2,4-Pyrimidindionen (7).



In Tabelle 1 sind Daten der sechs ausgewählten Produkte zusammengestellt. Die Ringbildung ist <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch leicht erkennbar. Zusätzlich zu den erwarteten Signalen (Tabelle 1)<sup>[4]</sup> ist eine charakteristische Verschiebung der  $\text{C}_\alpha$ -Signale der zweiten Aminosäureeinheit gegenüber den entsprechenden Signalen der offenkettigen Verbindungen festzustellen. Diastereomere wie (3c) und (3d) sind hier eindeutig unterscheidbar. Bei (3a) und (7) wurden im Massenspektrum die erwarteten Molekülionen gefunden, bei (3b) konnte das den Hydantoinring enthaltende Fragment (8) als Schlüsselion nachgewiesen werden<sup>[5]</sup>.

Daß es sich bei den synthetisierten Verbindungen um N-terminal cyclisierte Strukturen und nicht etwa um Harnstoffe des Typs (9) handelt, wurde wie folgt bewiesen: Die Aminosäureanalyse von (3c) ergibt bei saurem Aufschluß<sup>[6]</sup> das Verhältnis Trp:Leu:Asp:Phe = 0.27:0.46:1.01:1.0, bei alka-

lischer Hydrolyse<sup>[7]</sup> dagegen 0.99:0.95:0.97:1.0. Die unvollständige Regenerierung der ersten beiden Aminosäuren bei saurer Hydrolyse kann nur durch deren Beteiligung an einem



Hydantoinring erklärt werden, der erst im alkalischen Medium vollständig zerlegt wird. Umgekehrt eignet sich dieses Verfahren, ähnlich der von Wessely versuchten Methode<sup>[3d]</sup>, zur Bestimmung der ersten beiden Aminosäuren eines in der Sequenz unaufgeklärten Peptids.

#### Arbeitsvorschriften

(3c) nach klassischer Methode (A): Eine Lösung von 2 g (2.9 mmol) H-Trp-Leu-Asp(CH<sub>2</sub>Ph)-Phe-NH<sub>2</sub>·HCl [(1c)·HCl] in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) wurde mit Triethylamin neutral gestellt und im Lauf von 30 min bei Raumtemperatur in eine Lösung von 0.55 g (3.6 mmol) (2) in 50 ml DMF unter Feuchtigkeitsausschluß getropft. Man ließ über Nacht stehen, verrührte die Reaktionsmischung mit der ca. zehnfachen Menge Wasser und isolierte den weißen Niederschlag. Nach Auflösen in Methanol, Ausfällen durch Eintropfen in Wasser und Trocknen wurden 1.9 g (94 %) Hydantoinpeptid-benzylester erhalten. Diesen Ester behandelte man in eisessigsaurer Lösung unter Verwendung von Pd/Kohle als Katalysator mit H<sub>2</sub>; Ausbeute 1.05 g (3c) (64 %).

(3c) nach der Festphasenmethode (B): An 15 g eines 2proz. mit Divinylbenzol vernetzten Benzhydrylamin-Polystyrolharzes (Firma Pierce, USA) kuppelte man nach Standardmethode<sup>[2]</sup> nacheinander Boc-Phe-OH, Boc-Asp(CH<sub>2</sub>Ph)-OH, Boc-Leu-OH und Boc-Trp-OH. Danach wurde das Harz 24 h mit einer Lösung von 13 g (2) (80 mmol) ≈ 16 Äquiv. bez. auf Boc-Phe-beladenes Harz in 150 ml DMF bei Raumtemperatur behandelt. Das Hydantoinpeptid wurde vom getrockneten Harz anschließend mit flüssigem HF in Gegenwart von 10 % Anisol abgespalten (1 h bei 0°C)<sup>[2]</sup>. Nach Entfernung von HF und Anisol wurde das Produkt mit Eisessig herausgelöst, das Solvens abgezogen, der Rückstand in Methanol aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und durch Zugabe von Ether gefällt; Ausbeute 2.9 g (3c) (94 % bez. auf Boc-Phe-beladenes Harz). HPLC: Gehalt an (3d) < 0.4 %.

Eingegangen am 23. März 1978 [Z 971]

- [1] H. A. Staab, Justus Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957).
- [2] J. M. Stewart, J. D. Young: Solid Phase Peptide Synthesis. W. H. Freeman, San Francisco 1969.
- [3] a) F. Wessely, K. Schlögl, G. Körger, Monatsh. Chem. 83, 1156 (1952); b) R. Tomatis, S. Salvadori, Farmaco, Ed. Sci. 32, 592 (1977); c) J. Pless, J. Org. Chem. 39, 2644 (1974); d) F. Wessely, K. Schlögl, E. Wawersich, Monatsh. Chem. 83, 1439 (1952); e) S. Goldschmidt, M. Wick, Justus Liebigs Ann. Chem. 575, 217 (1952).
- [4] J. H. Poupaert, M. Claesen, J. Degelaen, P. Dumont, S. Toppet, Bull. Soc. Chim. Belg. 86, 465 (1977).
- [5] Massenspektren: Dr. H. J. Förster, Ingelheim.
- [6] Aufschluß: 3 N p-Toluolsulfinsäure, 0.2 % Tryptamin, 110°C, 2 h; vgl. T. Y. Liu, Y. H. Chang, J. Biol. Chem. 246, 2842 (1971).
- [7] Aufschluß: 4.2 N NaOH, 3.3 % Thiodiglykol, 110°C, 72 h; vgl. T. E. Hugli, S. Moore, J. Biol. Chem. 247, 2828 (1972).

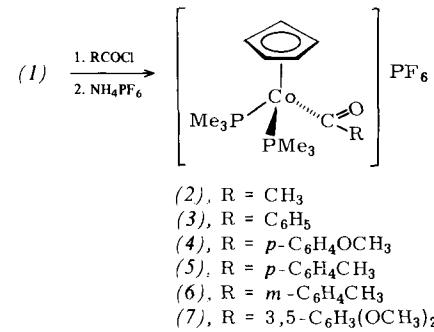
#### Reduktive Eliminierungsreaktionen kationischer Acyl-cobalt-Komplexe: Umwandlung einer Co<sup>III</sup>—COR- in eine Co<sup>I</sup>—CO-Bindung<sup>[1]</sup>

Von Helmut Werner und Werner Hofmann<sup>[\*]</sup>

Die Cobaltverbindung C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Co(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1), die ein stark nucleophiles Metallatom besitzt und bereits mit schwachen

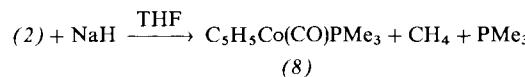
[\*] Prof. Dr. H. Werner, Dipl.-Chem. W. Hofmann  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Protonensäuren wie H<sub>2</sub>O oder MeOH den Hydrido-Komplex [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CoH]<sup>+</sup> bildet<sup>[2]</sup>, reagiert mit Acylchloriden zu den Kationen [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Co(COR)]<sup>+</sup>, die als Hexafluorophosphate isoliert werden können.

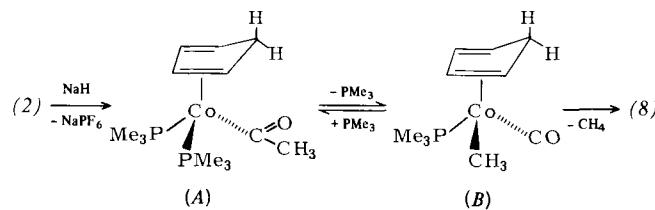


Die gelben, luftstabilen Salze (2)–(7), die durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren charakterisiert sind, verhalten sich auch gegenüber starken Säuren wie z. B. CF<sub>3</sub>COOH völlig inert. Dies läßt darauf schließen, daß im Gegensatz zu vergleichbaren Acyl-Metallkomplexen – z. B. Acylmetallcarbonylen, in denen eine Ladungsverteilung M<sup>δ+</sup>—COR<sup>δ-</sup> anzunehmen ist – in den Kationen [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Co(COR)]<sup>+</sup> eine „umgepolte“ Acylgruppierung<sup>[3]</sup> vorliegt.

Diese Aussage wird durch die Reaktivität von (2)–(7) gegenüber starken Basen und Nucleophilen gestützt, wobei die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte entscheidend von dem Rest R der Acylgruppe abhängt. Aus (2) und NaH in Tetrahydrofuran entsteht *quantitativ* der neutrale Carbonylkomplex (8); außerdem wird je ein Äquivalent Methan und PMe<sub>3</sub> gebildet.



Als Mechanismus dieser neuartigen *reduktiven Eliminierung* nehmen wir an, daß das Hydridion am Cyclopentadienylring angreift und primär die Zwischenstufe (A) entsteht. Daraus bildet sich unter Dissoziation einer Co—PMe<sub>3</sub>-Bindung und gleichzeitiger Wanderung von CH<sub>3</sub> an das Metall der Carbonylmethyl-Komplex (B), aus dem durch Methan-Abspaltung das Derivat (8) des Dicarbonylcyclopentadienylcobalts hervorgeht. Aus (2) und Phenyllithium in Ether entsteht folgerichtig C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>PhCo(CO)PMe<sub>3</sub>.



Die Reversibilität des Vorgangs (A)  $\rightleftharpoons$  (B) + PMe<sub>3</sub> bestätigt das Resultat der Umsetzung von (2) mit NaH in Gegenwart von PEt<sub>3</sub>, bei der man neben (8) auch die entsprechende Triethylphosphoran-Verbindung C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Co(CO)PEt<sub>3</sub> (9) erhält.

Die Kationen der Salze (3)–(7) mit R = Aryl reagieren mit NaH in THF prinzipiell analog wie [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Co(CO)Me]<sup>+</sup>. Unter Eliminierung von ArH und PMe<sub>3</sub> entsteht wiederum (8). Zusätzlich werden die ringsubstituierten Komplexe (10)–(14) gebildet. Wir führen dies darauf zurück, daß bei Verwendung von handelsüblichem NaH in THF das Reak-