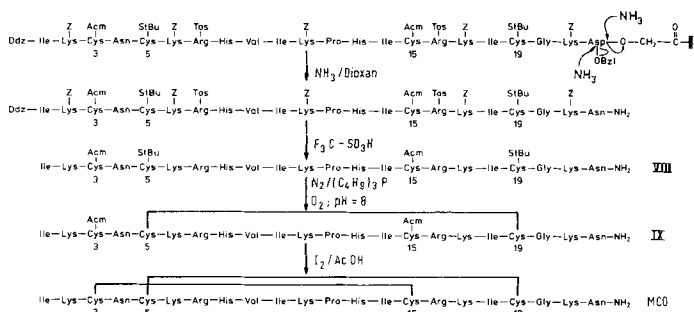


Schema 1. Synthese der Fragmente und des trägergebundenen, vollgeschützten MCD-Peptides (VII). Die Ausbeuten an I–IV beziehen sich auf die Anfangsbeladung am Träger. Das in 60 % Ausbeute erhaltene Fragment III wurde zusätzlich in Lösung hergestellt. Schutzgruppen: AcM: Acetamidomethyl; Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl; Bzl: Benzyl; Ddz: 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethylbenzyloxycarbonyl; StBu: *tert*-Butylthio; Tos: Toluolsulfonyl; Z: Benzyloxycarbonyl.

ten Merrifield-Methode^[5] an einer Polystyrol-Gelphase (<0.5 % vernetzt) aufgebaut: Dank der spektroskopischen Eigenschaften der säurelabilen Ddz-Schutzgruppe ließ sich jede Operation kontinuierlich photometrisch auf vollständige Umsetzung hin beobachten und auf einem Schreiber darstellen^[6]. Keine der Fragmentsynthesen wurde bezüglich der Sequenzlänge vorprogrammiert. Vielmehr wurde der automatisierte Syntheseprozess beendet, wenn die Umsetzungen an der Polystyrol-Gelphase unter durchschnittlich 70 % abfielen. Dadurch resultierten höchstens Heptapeptide. Dank der Spaltbarkeit der 2-Oxoethylsterbindung $\text{—O—CH}_2\text{—CO—}$ Polymer der Peptide am Polystyrolträger mit Base (0.1 N Benzyltrimethylammoniumhydroxid in wasserfreiem Methanol/Dioxan 1:3, v/v) konnten die Peptide ohne Verlust der basestabilen Schutzgruppen an Seitenfunktionen zur Zwischenreinigung vom Träger abgelöst und anschließend dort zu größeren Fragmenten kondensiert werden. So wurden I mit II am Träger zu V (53 %, bezogen auf II-Gelpolymer) und III mit IV am Träger zu VI (24 %, bezogen auf IV-Gelpolymer) umgesetzt. V wurde erneut vom Träger abgelöst, gereinigt und mit VI am Träger zum vollgeschützten Endprodukt VII vereinigt (32 %, bezogen auf VI-Gelpolymer). Das Schema der Fragmentsynthesen und der Aufbau der vollgeschützten Sequenz VII wurden schon kurz beschrieben^[7].



Schema 2. Freisetzung des MCD-Peptids aus dem trägergebundenen, vollgeschützten Endprodukt VII.

Das Produkt VII der Merrifield-Synthese wurde mit Ammoniak-gesättigtem Dioxan vom Träger als Diamid abgelöst (Schema 2). Die Ablösung von VII vom Polystyrol-Gel verlief mit 98.5 % praktisch vollständig und erbrachte nach Chroma-

tographie auf Sephadex LH 20/Dimethylformamid 1 g allseits geschützten MCD-Peptides (MG: 4067). Unter Erhaltung der Schwefelschutzgruppen in den Positionen 3, 5, 15 und 19 wurden mit Trifluormethansulfonsäure alle Benzyloxycarbonyl- und Toluolsulfonyl-Gruppen abgespalten. Ein ¹H-NMR-Spektrum zeigte keine Signale aromatischer Protonen, während die Signale der Schwefelschutzgruppen unverändert erhalten blieben.

Nach Ionenaustausch- und Gelchromatographie wurden 507 mg Cys(AcM)^{3,15}, Cys(StBu)^{5,19}-MCD-Peptid (VIII) gewonnen (71 %, bezogen auf das vom Träger abgelöste VII).

Durch Reduktion mit Tributylphosphan^[8] wurden in den Positionen 5 und 19 selektiv die StBu-Schutzgruppen abgespalten und bei pH=8 unter Luftoxidation die Disulfidbrücke 5–19 geschlossen; es entstanden 276 mg Cys(AcM)^{3,15}-MCD-Peptid (IX) (61 %, bezogen auf VIII).

Zur selektiven Einführung der Disulfidbrücke 3–15 wurden aus 126 mg IX mit Iod in essigsaurer Lösung^[9] die AcM-Schutzgruppen abgespalten. Die Oxidation wurde mit Ascorbinsäure gestoppt und das Endprodukt sofort in 0.1 N Essigsäure auf Sephadex G 25 chromatographiert. Aus der an synthetischem MCD-Peptid reichsten Fraktion isolierten wir nach weiterer Reinigung vorerst 16 mg reinen Produktes. Es erwies sich elektrophoretisch (Papier-, Polyacrylamid-Normal- und -SDS-Gel) und chromatographisch (HPLC, Zorbax ODS; Acetonitril-Wasser 35/65, isokratisch) als identisch mit dem Naturstoff. Aminosäureanalyse (berechnete Werte in Klammern): Cys 4.2 (4); Ile 4.0 (4); Lys 5.0 (5); Arg 2.3 (2); His 1.8 (2); Val 0.8 (1); Pro 1.4 (1); Gly 1.5 (1); Asp 2.4 (2).

Im CD-Spektrum zeigt das synthetische MCD-Peptid die gleichen vier Banden zwischen 190 und 240 nm wie der Naturstoff; die Spektren sind jedoch nicht deckungsgleich. Hieraus kann auf eine graduelle Racemisierung an besonders gefährdeten Zentren (Histidin, Cystein) geschlossen werden. Die degranulierende Wirkung des Syntheseproduktes wurde an Mastzellen der Ratte getestet. Das synthetische MCD-Peptid zeigte hierbei 35 % der Histamin-freisetzenden Wirkung des Naturstoffes.

Eingegangen am 18. Dezember 1978 [Z 139]

- [1] H. Breithaupt, E. Habermann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Path. 261, 252 (1968).
- [2] P. Haux, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 350, 536 (1969).
- [3] M. J. E. Billingham, J. Morley, J. M. Hanson, R. A. Shipolini, C. A. Vernon, Nature 245, 163 (1973).
- [4] B. E. C. Banks, F. D. Rumjanek, N. M. Sinclair, C. A. Vernon, Bull. Inst. Pasteur 74, 137 (1978).
- [5] Ch. Birr: Aspects of the Merrifield Peptide Synthesis. Springer, Berlin 1978; B. W. Erickson, R. B. Merrifield in H. Neurath, R. L. Hill: The Proteins. Vol. 2. 3. Aufl. Academic Press, New York 1976.
- [6] Ch. Birr in Y. Wolman: Peptides 1974. Halsted Press, New York 1975, S. 117ff.
- [7] Ch. Birr, M. Wengert-Müller, A. Buku in: M. Goodman, J. Meienhofer: Peptides. Halsted Press, New York 1977, S. 510ff.
- [8] J. van Rietschoten, C. Granier, H. Rochat, S. Lissitzky, F. Miranda, Eur. J. Biochem. 56, 35 (1975).
- [9] P. Sieber, B. Kamber, A. Hartmann, A. Jöhl, B. Riniker, W. Rittel, Helv. Chim. Acta 60, 27 (1977).

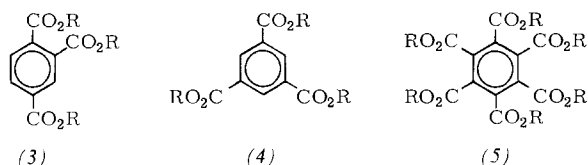
Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester und seine Cyclotrimerisierung

Von Wolfgang Sucrow und Fritz Lübke^[*]

Für die Synthese von Enhydrazinen^[1] benötigten wir Acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester (2), der überraschender-

[*] Prof. Dr. W. Sucrow, Dr. F. Lübke
Fachbereich Naturwissenschaften II der Gesamthochschule
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

weise nicht bekannt war. Wir haben ihn in Anlehnung an die Vorschrift^[2] für Propiolsäure-*tert*-butylester (1) aus Acetylendicarbonsäure und Isobuten als kristallines Produkt, $F_p = 35\text{--}36^\circ\text{C}$, erhalten [$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): Singulett, $\delta = 1.50$].



(a), $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; (b), $\text{R} = \text{H}$

Trotz der sperrigen *tert*-Butylreste lassen sich die Ester (1) und (2) mit Dicarboxylbis(triphenylphosphan)nickel(0) trimerisieren^[3]. Aus (1) erhält man Trimellithsäure-tri-*tert*-butylester (3a) [Öl, $K_p = 165\text{--}170^\circ\text{C}$ (Bad)/0.03 Torr, Kugelrohr] und Trimesinsäure-tri-*tert*-butylester (4a) [aus Petroläther, $F_p = 218^\circ\text{C}$ (Zers.)] im Verhältnis 6:1, während die bekannten Trimethylester nach NMR-Spektrum im Verhältnis 12:1 entstehen. Die Ausbeute an (3a) und (4a) beträgt nach chromatographischer Trennung zusammen 55 %. – (2) trimerisiert unter etwas verschärften Bedingungen in 44 % Ausbeute zum Mellithsäure-hexa-*tert*-butylester (5a) [$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): Singulett, $\delta = 1.59$]. Die aus Petroläther/Chloroform erhältlichen Kristalle zersetzen sich oberhalb 180°C , ohne zu schmelzen, in Mellithsäure (5b) und Isobuten. Beim Ester (4a) vollzieht sich die Zersetzung zu (4b) unter vorhergehendem Aufschmelzen. Im Gegensatz zu (1) zersetzen sich auch (2) und (3a) beim Versuch der Destillation unter Normaldruck oberhalb 165°C bzw. 204°C zu Acetylendicarbonsäure bzw. (3b). – Die neuen Verbindungen (2), (3a), (4a) und (5a) gaben korrekte Elementaranalysen.

Wie die Cyclotrimerisierung zeigt, üben die *tert*-Butylgruppen in (2) keine starke sterische Hinderung aus. Die Vielzahl der Reaktionen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester läßt sich demnach voraussichtlich auch mit dem Di-*tert*-butylester (2) durchführen, was Vorteile bietet, z. B. die leichte Spaltbarkeit der Ester ohne Verwendung von Basen.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (2): Zu 2.0 g (17.5 mmol) Acetylendicarbonsäure, 10 ml Ether und 55 ml Isobuten tropft man in einer Ampulle bei -10°C unter Stickstoff und Rühren 0.15 ml konz. Schwefelsäure, schmilzt die Ampulle bei -195°C ab und bewahrt sie 4 Tage bei Raumtemperatur auf. Nach Eindampfen im Vakuum chromatographiert man den Rückstand mit Petroläther/6 % Ether über 50 g Kieselgel und destilliert das Produkt bei $80\text{--}82^\circ\text{C}$ (Bad)/0.05 Torr in ein Kugelrohr [2.9 g (73 %), $F_p = 35\text{--}36^\circ\text{C}$].

Synthese von (5a): Zur Suspension von 0.10 g $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{Ni}(\text{CO})_2$ in 0.5 ml Benzol tropft man bei 70°C 0.25 g (1.1 mmol) (2) in 0.4 ml Benzol. Man destilliert das Benzol bei 115°C weitgehend ab, setzt weitere 0.05 g Katalysator zu, rührt 2 h bei 115°C , chromatographiert mit Petroläther/30 % Ether an 30 g Kieselgel und kristallisiert aus Petroläther/5 % CHCl_3 [0.11 g (44 %), farblose Tafeln].

Eingegangen am 15. November 1978 [Z 134]

[1] A. Fehlaue, K.-P. Grosz, M. Slopianka, W. Sucrow, W. J. S. Lockley, W. Lwowski, Chem. Ber. 109, 253 (1976).

[2] F. Sondheimer, N. Stjernström, D. Rosenthal, J. Org. Chem. 24, 1280 (1959).

[3] W. Reppe, N. von Kutepow, A. Magin, Angew. Chem. 81, 717 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 727 (1969).

S_2^{2-} als „end-on“ und zugleich „side-on“ gebundener Ligand im neuartigen Übergangsmetall-Komplex $[\text{Mo}_4(\text{NO})_4\text{S}_{13}]^{4-}$

Von Achim Müller, Werner Eltzner und Nageswaran Mohan[*]

Durch Reaktion von H_2S oder S_n^{2-} mit Lösungen von Oxometallaten der Übergangsmetalle in Gegenwart anderer Liganden lassen sich interessante Koordinationsverbindungen (z. B. mit Metall-Metall-Bindungen, ungewöhnlichen Koordinationszahlen oder mehrkernigen Metall-Schwefel-Bindungssystemen)^[2] synthetisieren. Im Falle des Molybdäns bilden sich grundsätzlich mehrkernige Schwefelkomplexe.

Orangerotes, kristallines $(\text{NH}_4)_4[\text{Mo}_4(\text{NO})_4\text{S}_{13}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1) entsteht bei der Umsetzung von Molybdat-Ionen in wäßriger Lösung mit Ammoniumpolysulfid in Gegenwart von Hydroxylamin und wurde durch Elementaranalyse, DTA-, TG- und magnetische Messungen, anhand von ESCA- und IR-Spektren sowie durch Einkristallstrukturanalyse^[3] charakterisiert. (1) ist diamagnetisch, in H_2O löslich und weist Hauptabsorptionsbanden (IR, cm^{-1}) des Anions bei ca. 1520 (br, s) $[\nu(\text{NO})]$, 615/600 (m) $[\delta(\text{NO})]$, 548 (w), 533 (w) $[\nu(\text{SS})]$, 342 (w), 327 (w) $[\nu(\text{MoS})]$ auf.

Die wichtigsten Strukturmerkmale (vgl. Abb. 1) der neuen Verbindung sind zwei gleichseitige Mo-Dreiecke (Mo-Mo 3.375(2) Å), die über eine gemeinsame Kante (Winkel zwischen den Dreiecksflächen 127.59°) „verknüpft“ sind, wobei zwei dreibindige Schwefelatome Positionen auf den Normalen über den Dreiecksflächen besetzen (Mo-S 2.501(5) Å) und ein weiteres Schwefelatom (Mo-S 2.616(5) Å) von der anderen Seite der Dreiecksflächen vier Bindungen zu allen Molybdänatomen eingeht. Vier der insgesamt fünf S_2^{2-} -Liganden fungieren als unsymmetrische Brücken zwischen jeweils zwei Mo-Atomen, wobei ein S-Atom nur an ein Mo-Zentrum (Mo-S 2.465(5) Å), das zweite hingegen an beide Mo-Zentren gebunden ist (Mo-S 2.492(5) Å). Die Abstände in den S_2^{2-} -Liganden sind nahezu gleich (S-S 2.048(7) Å). Für die funktionelle Gruppe $\{\text{MoNO}\}$ findet man die Abstände N-O 1.219(22) Å und Mo-N 1.742(16) Å.

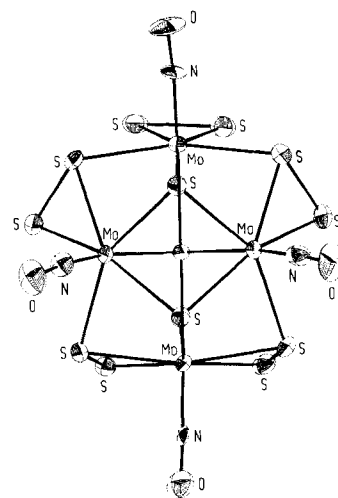


Abb. 1. Struktur des komplexen Anions $[\text{Mo}_4(\text{NO})_4\text{S}_{13}]^{4-}$.

[*] Prof. Dr. A. Müller, Dipl.-Chem. W. Eltzner, Dr. N. Mohan
Fakultät für Chemie der Universität
Universitätsstraße, D-4800 Bielefeld 1