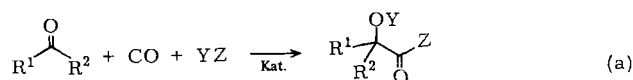


Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorrangige 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.

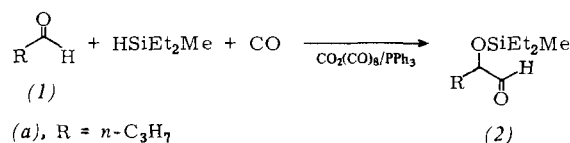
Katalytische Umwandlung von Aldehyden mit Hydrosilan und Kohlenmonoxid zu höheren α -Siloxyaldehyden^[**]

Von Shinji Murai, Toshikazu Kato, Noboru Sonoda, Yoshio Seki und Kazuaki Kawamoto^[*]

Unter den noch kaum erschlossenen Reaktionen des Kohlenmonoxids ist die Carbonylierung am Carbonyl-C-Atom von Aldehyden oder Ketonen [Gl. (a)] eine der interessantesten.



Vom Reaktionstyp (a) sind nur wenige und nicht eindeutige Beispiele bekannt: Die katalytische Umwandlung von Formaldehyd mit CO und H₂ zu α -Hydroxyacetaldehyd in feuchten Lösungsmitteln^[1] und die Umwandlung von Acetaldehyd mit CO und H₂O zu α -Hydroxypropionsäure^[2]. Diese Reaktionen dürften jedoch sehr wahrscheinlich indirekt über hydratisierte Aldehyde oder Poly(oxymethylene) verlaufen^[3]. Wir beschreiben hier ein definitives Beispiel der katalytischen Reaktion (a).



- (a), R = *n*-C₃H₇
 (b), R = *n*-C₆H₁₃
 (c), R = *c*-C₆H₁₁

[*] Prof. Dr. S. Murai^[+], T. Kato, Prof. Dr. N. Sonoda
 Department of Petroleum Chemistry, Faculty of Engineering,
 Osaka University
 Suita, Osaka 565 (Japan)

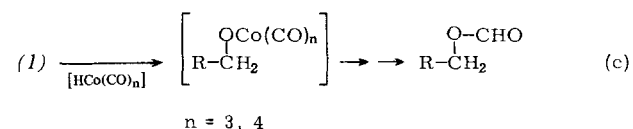
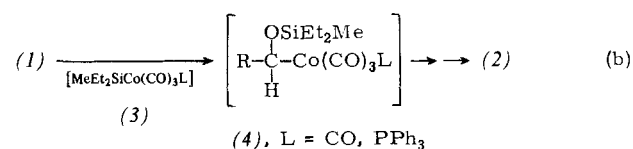
Dr. Y. Seki, Prof. Dr. K. Kawamoto
 Faculty of Economics, Kagawa University
 Takamatsu, Kagawa 760 (Japan)

[+] Korrespondenzautor.

[**] 6. Mitteilung über Übergangsmetall-Reaktionen von Silanen. – 5. Mitteilung: [5].

Heptanal (1b), MeEt₂SiH (Molverhältnis 3:1) und CO (50 kp/cm²) ergaben in Gegenwart von Co₂(CO)₈ und PPh₃ in 50% Ausbeute das Produkt α -[Diethyl(methyl)siloxy]-octanal (2b)^[4]. Butanal (1a) und Cyclohexancarbaldehyd (1c) reagierten in gleicher Weise^[4] (Ausbeute 49 bzw. 54%). Es ist wesentlich, den Ausgangsaldehyd im Überschuß zu verwenden, da sich sonst 1,2-Bis(siloxy)alkene bilden^[5]. – Die erhaltenen α -Siloxyaldehyde (2) sind wertvolle, auf anderem Wege schwer zugängliche Zwischenprodukte für die organische Synthese.

Wir nehmen an, daß als aktiver Katalysator ein Silylcobaltkomplex (3), L = CO oder PPh₃, fungiert, und daß das Schlüsselprodukt die α -Siloxyaldehydcobalt-Verbindung (4) ist [Gl. (b)]. Die hohe Affinität der Silylgruppe zur Sauerstoff-Funktion könnte die Bindung zwischen Kohlenstoff und Cobalt erzwingen [Gl. (b)]; unter den Bedingungen der Oxoreaktion (H₂ und CO) setzen sich Aldehyde (1) dagegen zu Formiaten um. Aktiver Katalysator ist HCo(CO)_n [Gl. (c)]^[6].



Vor kurzem wurde die Insertion von Kohlenmonoxid in α -Siloxyaldehydmangan beschrieben^[7]. Reaktionen über α -Siloxyaldehydmetall-Verbindungen wie diese und (4) sind im Zusammenhang mit dem Mechanismus der Fischer-Tropsch-Reaktion^[8] und der Ethylenglycol-Synthese von Union Carbide^[9] von Interesse.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (2b): Eine Lösung von 4.2 ml (30 mmol) (1b), 1.02 g (10 mmol) Diethyl(methyl)silan, 0.136 g (0.4 mmol) Co₂(CO)₈ und 0.104 g (0.4 mmol) PPh₃ in 20 ml Benzol wurde in einen 100ml-Autoklaven aus Edelstahl gefüllt. Der Autoklav wurde mit N₂ (50 kp/cm²) und CO (50 kp/cm²) gespült, danach mit CO (50 kp/cm²) beschickt, in ein auf 100°C vorgeheiztes Ölbad eingetaucht und 20 h unter Rühren auf dieser Temperatur gehalten. Die Analyse der Reaktionsmischung durch GLC (Silicon OV-1, 5%, auf Unipore KS, 3 m, 140°C, *n*-Tetradecan als interner Standard) ergab, daß (2b) in 50% Ausbeute entstanden war. Eine analysenreine Probe wurde durch Destillation (K_p = 122–132°C/10 Torr) und präparative GLC (Silicon OV-1, 170°C) erhalten^[4].

Eingegangen am 24. Januar 1979 [Z 193]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 123-72-8 / (1b): 111-71-7 / (1c): 2043-61-0 / (2a): 69881-71-6 / (2b): 69881-72-7 / (2c): 69881-73-8 / (3), L = CO: 69897-17-2 / (3), L = PPh₃: 69897-18-3 / HCo(CO)₃: 60105-25-1 / HCo(CO)₄: 16842-03-8 / HSiEt₂Me: 760-32-7 / CO: 630-08-0.

[1] T. Yukawa, H. Wakamatsu, Brit. Pat. 1 408 857 (1974).

[2] S. K. Bhattacharyya, S. K. Palit, A. D. Das, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. 9, 92 (1970). Diese Resultate konnten nicht reproduziert werden; T. Yukawa, persönliche Mitteilung.

[3] Beispiele siehe F. Piancenti, M. Bianchi in I. Wender, P. Pino: Organic Syntheses via Metal Carbonyls. Vol. 2. Wiley, New York 1977, S. 1.

- [4] IR (ohne Lösungsmittel): (2a): 1737 cm^{-1} (C=O); (2b): 1740; (2c): 1735; $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4 , δ -Werte, CHO-Proton): (2a): 9.44; (2b): 9.45; (2c): 9.46 (alle d, $J=2\text{ Hz}$).
- [5] Y. Seki, S. Murai, N. Sonoda, *Angew. Chem.* 90, 139 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 199 (1978).
- [6] L. Marko, *Proc. Chem. Soc.* 1962, 67; L. Marko, P. Szabo, *Chem. Tech. (Berlin)* 13, 482 (1961); *Chem. Abstr.* 56, 7102 (1962); M. Polievka, E. J. Mistrik, *Chem. Zvesti* 26, 149 (1972); siehe auch [3], dort S. 12 und 84.
- [7] J. A. Gladysz, J. C. Selover, C. E. Strouse, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 6766 (1978).
- [8] G. Henrici-Olivé, S. Olivé, *Angew. Chem.* 88, 144 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 136 (1976).
- [9] R. L. Pruett, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 295, 239 (1977).

Synthese von Thymosin α_1 , einem Polypeptid des Thymus^[**]

Von Christian Birr und Ulrich Stollenwerk^[*]

Derzeit wird intensiv untersucht, welche Funktion die Polypeptide der Thymusdrüse bei der Regulation des immunologischen Abwehrapparates im Körper besitzen. An Mäusen mit genetisch bedingter Thymuslosigkeit (oder nach Thymectomie) konnte durch Injektion zellfreier Proteinextrakte aus Kalbsthymus gezeigt werden, daß immunologische Mangelerscheinungen wie erhöhte Anfälligkeit gegen Infektionen, gesteigerte Wahrscheinlichkeit der Tumorbildung, beschleunigtes Altern und verminderte Abstoßung von Hauttransplantaten mit unterschiedlichem Erfolg behoben werden können^[1].

Der Differenzierungsprozeß unreifer, Thymus-abhängiger Immunabwehrzellen (T-Zellen, T-Lymphocyten) zu reifen, immunkompetenten T-Lymphocyten kann mit einer gereinigten „Proteinfraktion Nr. 5“ aus Kalbsthymus^[1] stimuliert werden^[2]. Diese „Proteinfraktion Nr. 5“ (Thymosin) wird versuchsweise klinisch gegen mehrere Krebsarten angewendet^[3]. Bei der Zerlegung von Thymosin durch Elektrofokussierung wurde das besonders saure Polypeptid „Thymosin α_1 “ entdeckt ($\text{pI}=4.2$)^[4a]. Seine Sequenz wurde aufgeklärt, die 1977 angekündigte Synthese (Wang et al.) aber bisher nicht veröffentlicht^[4b].

Wir beschreiben im folgenden kurz eine Synthese der für Thymosin α_1 angegebenen Sequenz^[4] (Schema 1); alternative

Synthesen und biologische Daten werden an anderer Stelle mitgeteilt^[5].

Das Peptid wurde durch Fragmentkondensation mit Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol (DCC/HOBt)^[6] aus fünf Teilsequenzen aufgebaut: I (1–6), II (7–12), III (13–19), IV (20–24) und V (25–28). Alle Fragmente wurden in Lösung unter Verwendung überschüssiger gemischter Anhydride der Ddz-Aminosäuren mit Isobutyloxycarbonylchlorid/*N*-Methylmorpholin^[7] durch N-terminale, schrittweise Sequenzverlängerung allseits geschützt aufgebaut. Danach lagen die Fragmente I und V als Benzylester, II, III und IV als Methylester mit folgenden über alle Schritte berechneten Ausbeuten vor: I (67%), II (20%), III (31%), IV (56%) und V (39%).

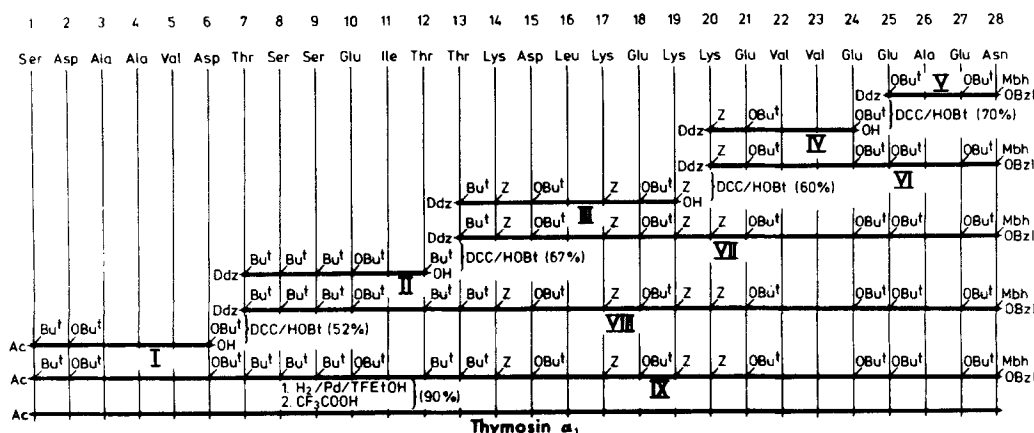
Nach alkalischer Verseifung in wäßrigem Dioxan wurde Fragment IV in Dimethylformamid mit V (nach Ddz-Abspaltung mit 1proz. Trifluoressigsäure/Dichlormethan (v/v) in 24 h mit 70% Ausbeute zur Teilsequenz VI kondensiert.

Fragment III wurde nach alkalischer Verseifung in wäßrigem Tetrahydrofuran/Methanol mit VI in Dimethylformamid in 66 h mit 60% Ausbeute zur Teilsequenz VII verknüpft.

Nach Ddz-Abspaltung (wie bei V) wurde VII in Dimethylformamid N-terminal in 18 h bei 0°C und 10 h bei ca. 20°C mit dem in Dioxan/ H_2O 8:2 (v/v) verseiften Fragment II zu VIII verlängert (67%).

Vor der letzten Kondensation wurde vom N-terminalen Acetylfragment I durch Hydrierung (Pd/C) in 2-Propanol/Eisessig die Benzylestergruppe abgespalten. Die freie Säure von I wurde in *N*-Methylpyrrolidon/Dimethylformamid 2:1 (v/v) in 24 h mit VIII (nach Ddz-Abspaltung wie bei V) mit 52% Ausbeute zum allseits geschützten Produkt IX umgesetzt. IX wurde in 2,2,2-Trifluorethanol an Sephadex LH 20 chromatographisch gereinigt. Aminosäuren-Analyse (berechnete Werte in Klammern; 6 N HCl/110°C/24 h): Asp 4.11(4); Thr 2.64(3); Ser 2.38(3); Glu 6.80(6); Lys 4.59(4); Ile 1.13(1); Leu 1.23(1); Ala 2.51(3); Val 2.41(3).

In drei abschließenden Reaktionsschritten wurde IX von allen Schutzgruppen befreit: Durch Hydrogenolyse in 2,2,2-Trifluorethanol mit Pd/C ließen sich alle Benzylloxycarbonyl-Schutzgruppen und der C-terminale Benzylester entfernen (Ausbeute 96%). Durch 30 min Einwirkung von Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1:1 (v/v) in Gegenwart von 10 Vol.-% Anisol wurden hauptsächlich die *tert*-Butylestergruppen abgespalten. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile bei Raum-



Schema 1. Synthese von Thymosin α_1 durch Kondensation der Fragmente I–VIII. Die jeweils N-terminalen Fragmente wurden in doppelter Menge eingesetzt; die Ausbeuten beziehen sich auf die C-terminalen Komponenten. Schutzgruppen: Ac: Acetyl; Bu: *tert*-Butyl; Bzl: Benzyl; Ddz: 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzylloxycarbonyl; Mbh: 4,4'-Dimethoxybenzhydryl; Z: Benzyl-oxycarbonyl.

[*] Priv.-Doz. Dr. Ch. Birr, Dipl.-Chem. U. Stollenwerk
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
Abteilung Naturstoff-Chemie
Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

temperatur im Vakuum versetzte man den Polypeptid/Anisol-Rückstand mit reiner Trifluoressigsäure, um die 4,4'-Dimethoxybenzhydryl-Schutzgruppe und verbliebene *tert*-Butylreste abzuspalten (120 min, ca. 20°C). Nach Fällern und Waschen mit Ether wurde das synthetische Thymosin α_1 chromatogra-