

## Peptidbildung durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthion/Isocyanid\*\*

Von Ulrich Schmidt\* und Manfred Dietsche

Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

$\omega$ -Hydroxysäuren setzen sich mit Phenyltetrazolinthion und Isocyanid zu einer Mischung von *N*- und *S*-Acyltetrazolen um, die zur Bildung makrocyclischer Lactone verwendet werden kann<sup>[1]</sup>. Diese Aktivierung ist auch zur Peptidbildung hervorragend geeignet. Dazu werden *Z*- oder Boc-Aminosäuren<sup>[2]</sup> mit dem Addukt 1 aus Phenyltetrazolinthion und einem Isocyanid in konzentrierter Lösung bei  $-40^\circ\text{C}$  umgesetzt. Die sich rasch bildende Mischung vom Typ 2 von *N*- und *S*-Acylverbindungen reagiert schon bei  $-40^\circ\text{C}$  bei Zugabe eines Aminosäureesters sehr schnell in guten Ausbeuten zum Dipeptidester (siehe Tabelle 1).

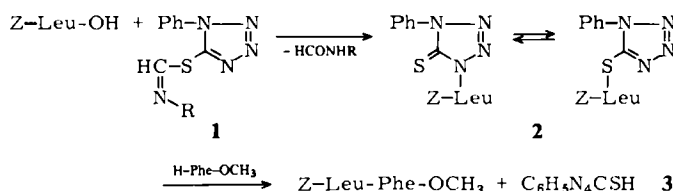


Tabelle 1. Dipeptide durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthion/Isocyanid.

S,S-Dipeptid	Ausb. [%]	Optische Drehung	c	Lösungsmittel
Z-Leu-Phe-OMe [5]	84	$[\alpha]_D^{20} -27.4$	1.3	Methanol
Z-Phe-Val-OMe	79	$[\alpha]_D^{20} -16.0$	2	Ethanol
Z-Leu-Leu-OMe	76	$[\alpha]_D^{20} -34.9$	1	Ethanol
Z-Val-Ala-OMe	78	$[\alpha]_D^{20} -47.5$	1.65	Methanol
Z-Ile-Val-OMe	64	$[\alpha]_D^{20} -33.8$	1.5	Methanol
Z-Pro-Val-OMe	80	—	—	—
Z-Aib-Ile-OMe	63	$[\alpha]_D^{20} +2.5$	1.28	Ethanol
Z-Ile-Aib-OMe	60	$[\alpha]_D^{20} +5.0$	2	Essigester

Bei der Dipeptidherstellung entsprechend dem ersten Weygand-Test<sup>[3a]</sup> (Bildung von TFA-Val-Val-OMe<sup>[2]</sup> sowie auch Bildung von Z-Val-Val-OMe und Umwandlung in TFA-Val-Val-OMe) und dem dritten Weygand-Test<sup>[3b]</sup> (Bildung von TFA-Pro-Val-Pro-OMe) jeweils bei  $-40^\circ\text{C}$  konnte durch Kapillargaschromatographie auch nicht die Spur einer Racemisierung nachgewiesen werden. Beim Aufbau von Z-Ile-Aib-OMe und Z-Aib-Ile-OMe entstanden keine allo-Isoleucinverbindungen<sup>[4]</sup>.

Eingegangen am 23. Juni 1981 [Z 996]

[\*] Prof. Dr. U. Schmidt, M. Dietsche  
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[\*\*] Carboxygruppenaktivierung, 3. Mitteilung; Über Aminosäuren und Peptide, 35. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG unterstützt. – 2. Mitteilung: U. Schmidt, M. Dietsche, *Angew. Chem.* 93 (1981) 786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 695; 34. Mitteilung: U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, J. Talbiersky, *J. Org. Chem.*, im Druck.

[1] U. Schmidt, M. Dietsche, *Angew. Chem.* 93 (1981) 786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 771.

[2] Z = Benzyloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TFA = Trifluoressigsäure.

[3] a) F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. König, *Angew. Chem.* 75 (1963) 282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 183; b) F. Weygand, D. Hoffmann, A. Prox, *Z. Naturforschung B* 23 (1968) 279.

[4] Wir danken Dr. K.-D. Jany für Allo-Isoleucinbestimmungen.

[5] Arbeitsvorschrift: 980 mg (5.5 mmol) Phenyltetrazolinthion in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden mit 600 mg (5.5 mmol) Cyclohexylisocyanid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt, bis sich alles gelöst hat (ca. 10 min). Nach

Abkühlen auf  $-40^\circ\text{C}$  gibt man eine gekühlte Lösung von 1325 mg (5 mmol) Z-Leu-OH in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und nach 2 min eine gekühlte Lösung von 896 mg (5 mmol) H-Phe-OMe in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dazu. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und schüttelt mehrfach mit 0.5 N NaOH, dann mit Wasser, 0.5 N  $\text{KHSO}_4$  und Wasser. Man engt ein, nimmt in Essigester auf, filtriert über eine kurze Silicagelsäule und zieht das Lösungsmittel ab; Ausbeute 1786 mg Z-Leu-Phe-OMe (84%). – Zum Aufbau von Peptiden, die auch in organischen Lösungsmitteln gegen wäßrige Natronlauge (Ausschütteln von Phenyltetrazolinthion) sehr empfindlich sind, wird zur Aktivierung 1-(*m*-Dimethylaminophenyl)tetrazolinthion verwendet, das mit verdünnten Säuren ausgeschüttelt werden kann (Herstellung aus *m*-Dimethylaminophenylisothiocyanat (R. Zahradnik et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 28 (1963) 1651) und Natriumazid).

## Alkyl-chrom(III)-dichloride, hochselektive Reagentien für die nucleophile Addition an Aldehyde\*\*

Von Thomas Kauffmann\*, Angelika Hamsen und Christoph Beirich

Wegen der großen präparativen Bedeutung der CC-Verknüpfung durch Umsetzung carbanionischer oder -anionider Verbindungen mit Elektrophilen sind die Befunde wichtig, daß die Carbanionide  $\text{Cl}_3\text{Ti}-\text{CH}_3$  und  $(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{O})_3\text{Ti}-\text{Alk}$  ( $\text{Alk} = \text{CH}_3$ ,  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ ) als Alkylierungsreagentien zwischen Aldehyden und Ketonen sehr deutlich selektieren<sup>[1]</sup>.

Wir fanden, daß die Alkyl-dichloro-tris(tetrahydrofuran)chrom(III)-Verbindungen 1 ebenfalls Alkylierungsreagentien mit hoher Aldehydselektivität sind. Die Reagentien, die nach dem angegebenen Schema (oder aus Organolithiumverbindungen) leicht erzeugt werden können<sup>[2]</sup>, wurden – zum Teil in Konkurrenzversuchen – in Tetrahydrofuran (THF) bei  $-60^\circ\text{C}$  mit Carbonylverbindungen 2

Tabelle 1. Aldehydselektive Alkylierungen mit 1.

$$\text{R}-\text{C}(\text{Cl})_2(\text{THF})_3 + \text{R}'\text{R}''\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{RR}'\text{R}''\text{C}-\text{OH}$$

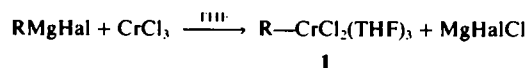
R	R'	R''	1:2	3, Ausb. [%] [a]
$\text{CH}_3$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	3:1	85 [c]
			1:1	36 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ + $\text{C}_2\text{H}_5$	H	2:1:1	71 [b]
	$\text{C}_2\text{H}_5$ + $\text{CH}_3$			0 [b]
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	3:1	73 [d]
			1:1	52 [b], 40 [d]
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ + $\text{C}_2\text{H}_5$	H	2:1:1	66 [b]
	$\text{C}_2\text{H}_5$ + $\text{C}_2\text{H}_5$			0 [b]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	1:1	81 [c], 64 [c]
	$\text{C}_2\text{H}_5$ + $\text{C}_2\text{H}_5$			0 [c]
$\text{Ph}-\text{CH}_2$	$\text{Ph}$ + $\text{CH}_3$		1:1	0 [e]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	1:1	15 [e]
$\text{sec-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	1:1	39 [c]
	$\text{C}_2\text{H}_5$ + $\text{C}_2\text{H}_5$		1:1	0 [c]
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	3:1	65 [c]
	$\text{C}_2\text{H}_5$ + $\text{C}_2\text{H}_5$		1:1	0 [c]

[a] Zur Synthese von 1 verwendete Mg- oder Li-Verbindung; [b]  $\text{RMgCl}$ , [c]  $\text{RMgBr}$ , [d]  $\text{RMgI}$ , [e]  $\text{RLi}$ . Ausbeuten ermittelt bei  $\geq 10$  mM Ansätzen, bezogen auf 1.

[\*] Prof. Dr. Th. Kauffmann, A. Hamsen, C. Beirich  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

[\*\*] Neue Reagentien, 22. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ka 144/35-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 21. Mitteilung: Th. Kauffmann, R. Kriegesmann, A. Hamsen, *Chem. Ber.*, im Druck.

versetzt. Dann ließ man innerhalb 18 h auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysierte mit Wasser. Wie Tabelle 1 zeigt, reagieren die Chromverbindungen mit Aldehyden, nicht jedoch mit Ketonen, unter C-Alkylierung zu den Alkoholen **3**<sup>[3]</sup>. Unverbrauchte Aldehyde konnten nicht zurückgewonnen werden, die Ketone allerdings auch nur zu 40–71%<sup>[4]</sup>.



Im Hinblick auf die Verwendung säureempfindlicher Substrate **2** dürfte bei den Organochromreagentien **1** vorteilhaft sein, daß sie wesentlich schwächere Lewis-Säuren als die genannten Titanreagentien sind. Wie die Versuche mit **1**,  $R=n\text{-C}_3\text{H}_7$  und  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$  zeigen, hat die Art, wie das Reagens erzeugt wurde, Einfluß auf die Alkohol-Ausbeute. – Die Produkte wurden durch Vergleich mit authentischen Substanzen identifiziert und gaschromatographisch quantitativ bestimmt.

Eingegangen am 1. Oktober 1981 [Z 3]

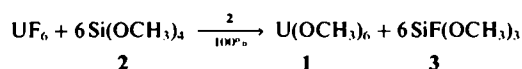
- [1] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1011; M. T. Reetz, R. Steinbach, B. Wenderoth, *Synth. Commun.* 11 (1981) 261; B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2451; B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Mayo, D. Seebach, *ibid.* 64 (1981) 357.
- [2] A. Segnitz in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart 1975, Bd. 13/7, auf S. 388 zit. Lit.
- [3] Aldehydselektive Carbonylolefinierungen mit einem 1-analogen Chromoreagens: Th. Kauffmann, R. König, C. Pahde, A. Tannert, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5031.
- [4] Triphenylchrom reagiert mit Cyclohexanon zu 1-Phenylcyclohexanol, 2-Cyclohexenyl-cyclohexanon und 2'-Phenyl-bicyclohexyl-1,2'-diol: R. P. A. Sneed, T. F. Burger, H. Zeiss, *J. Organomet. Chem.* 4 (1965) 397.

### Metallhexamethoxide\*\*

Von *Eberhard Jacob\**

$\text{U}(\text{OCH}_3)_6$  1 interessiert als Substrat für die Anreicherung von Uran-235 durch Multiphotonendissoziation mit  $\text{CO}_2$ -Laser<sup>[2]</sup>. Da die Verbindung schwierig zugänglich ist, versuchten wir eine Direktsynthese aus  $\text{UF}_6$  durch Ligandenaustausch. In analoger Weise sollten bisher unbekannte Metallhexamethoxide herzustellen sein.

Als Ligandenüberträger wurde das flüchtige  $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$  **2** gewählt.  $\text{UF}_6$  reagiert mit überschüssigem **2** im festen Kokondensat bei  $-196^\circ\text{C}$  unter partiellem, beim Erwärmen unter vollständigem Ligandenaustausch (IR-Dünnschichtspektren!). Auch im präparativen Maßstab (Molverhältnis der Edukte 1 : 10) gelingt so eine quantitative Umwandlung



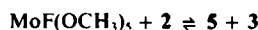
und nach Abpumpen der Methoxysilane **2** und **3** erhält man reines **1**.

[\*] Dr. E. Jacob

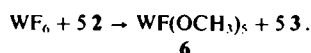
Abteilung Physikalische Chemie, M.A.N. - Neue Technologie  
Postfach 500620, D-8000 München 50

[\*\*] Tieftemperaturkokondensation von Fluorverbindungen, 5. Mitteilung. Für Diskussionsbeiträge sei Dr. W. Storch, Universität München, gedankt. - 4. Mitteilung: [1].

Unter ähnlichen Bedingungen reagiert  $\text{ReF}_6$  mit **2** zu einer purpurroten Lösung, aus der das bisher unbekannte  $\text{Re}(\text{OCH}_3)_6$  **4** isoliert wurde (Ausbeute 80%); da **4** im Hochvakuum bei Raumtemperatur flüchtig ist, kann es durch Sublimation von den Nebenprodukten getrennt werden. Die analoge Umsetzung von  $\text{MoF}_6$  ergab erstmals  $\text{Mo}(\text{OCH}_3)_6$  **5** und verläuft wegen des Gleichgewichts



nur dann vollständig, wenn 3 schon während der Reaktion durch Abpumpen entfernt wird.  $\text{WF}_6$  reagiert mit 2 ohne merkliche Wärmetönung (Cokondensation nicht erforderlich) nach



Die Wolframverbindung **6** ist flüssig ( $F_p < -10^\circ\text{C}$ ) und setzt sich mit **2** nur teilweise zu  $\text{W}(\text{OCH}_3)_6$  **7**<sup>(11)</sup> um, d. h. die Gleichgewichtslage ist für den Austausch des letzten Fluorliganden ungünstiger als im Falle der Molybdänverbindung. Die vollständige Methoxylierung von **6** gelingt mit methanolischer  $\text{NaOCH}_3$ -Lösung; **7** läßt sich durch Vakuumsublimation isolieren. Sämtliche Metallhexamethoxide sind flüchtige und in unpolaren Solventien sehr gut lösliche Festkörper.

**Tabelle 1. Physikalische Eigenschaften von Metallhexamethoxiden.**

		U(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 1	Re(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 4	Mo(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 5	W(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 7
Fp	[°C]	69.1 ± 0.4	59.0 ± 1.0	67.6 ± 0.4	43.0 ± 0.2
Dampfdruck (25°C)	[μbar]	≈ 5	≈ 30	3	24
NMR [a]	δ <sup>1</sup> H	3.78	4.65	4.64	4.52
	δ <sup>13</sup> C	71.89	[b]	63.82	61.09
IR [c]	ν <sub>1</sub> [c]	466	580	578	546
	ν <sub>1</sub> [d]	443	537	535	—
	ν <sub>1</sub>	495.5 [g]	—	568	586
Raman [e]	ν <sub>2</sub>	400.6 [g]	—	455	475
	ν <sub>2</sub>	—	—	306	306
MS [f]		U(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; <sup>+</sup>	Re(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; <sup>+</sup>	Mo(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; <sup>+</sup>	W(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; <sup>+</sup>
Farbe		dunkelrot	braun	goldgelb	farblos

[a] In  $\text{CCl}_4$ -Lösung, TMS +  $\text{C}_2\text{D}_6$  intern. [b] Aufgrund Paramagnetismus Verbreiterung ( $\delta^1\text{H}$ ) oder Nichtmeßbarkeit ( $\delta^{13}\text{C}$ ) der Resonanzfrequenz. [c] Argonmatrix, 10 K. [d] Dünnschicht,  $-60^\circ\text{C}$ . [e] Grundschnitzungen des  $\text{MeO}_x$ -Gerüsts ( $\text{cm}^{-1}$ ). [f] Fragmente mit größter Masse. [g] Lit. [2].

6 ist bei 60–80 °C unter vermindertem Druck destillierbar, während die entsprechende Molybdänverbindung<sup>[9]</sup> hierbei teilweise zerfällt. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten (vgl. Tabelle 1) der Hexamethoxide in Lösung weisen auf gleich gebundene Methoxygruppen hin. In den Schwingungsspektren dominieren im Bereich unterhalb 600 cm<sup>-1</sup> die Gerüstschwingungen der MO<sub>6</sub>-Oktaeder. Die Raman-Spektren von festem 5 und 7 unterscheiden sich wenig von denen ihrer Lösungen. Die thermische Beständigkeit sinkt in der Reihe 7 > 1 > 5 > 4. Thermolyse von 1, 4 und 5 führt zur langsamen Abspaltung von CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, wenig (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O und CH<sub>3</sub>OH bei 85 °C. An feuchter Luft erfolgt rasche Hydrolyse (besonders bei 1 und 4). Die farbigen Verbindungen 1, 4 und 5 sind lichtempfindlich. 5 und 7 wirken als Methoxid-Donoren. Bei der Reaktion mit F<sub>2</sub> entstehen Metalloxidfluoride, COF<sub>2</sub> und HF.

Durch Anwendung der Tieftemperatur-Cokondensationstechnik<sup>[6]</sup> kann die bei  $\text{UF}_6$ ,  $\text{ReF}_6$  und  $\text{MoF}_6$  ausgeprägte oxidative Fluorierungswirkung zugunsten einer Austauschreaktion unterdrückt werden. Methoxygruppen sind genügend elektronegativ und sterisch anspruchlos.