

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

Von Ulrich Schmidt\* und Manfred Dietsche

Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

$\omega$ -Hydroxsäuren setzen sich mit Phenyltetrazolthiol 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 Phenyltetrazolinthon 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).

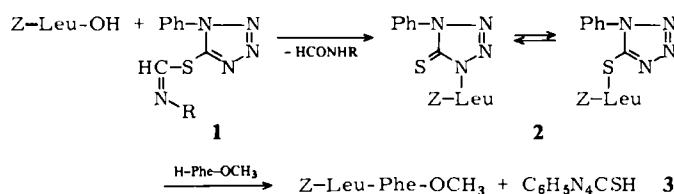


Tabelle 1. Dipeptide durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthon/Isocyanid.

S.S-Dipeptid	Ausb. [%]	Optische Drehung	c	Lösungs- mittel
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 = Benzoyloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TFA = Trifluoracetyl.

[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) Phenyltetrazolinthon in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und nach 2 min eine gekühlte Lösung von 896 mg (5 mmol) H-Phe-OMe in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dazu. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und schüttelt mehrfach mit 0.5 N NaOH, dann mit Wasser, 0.5 N KHSO<sub>4</sub> 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 Phenyltetrazolinthon) sehr empfindlich sind, wird zur Aktivierung 1-(*m*-Dimethylaminophenyl)tetrazolinthon verwendet, das mit verdünnten Säuren ausgeschüttelt werden kann (Herstellung aus *m*-Dimethylaminophenylisocyanat (*R*. Zahradník et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 28 (1963) 1651) und Natriumazid).

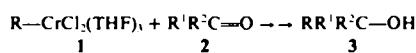
## Alkyl-chrom(III)-dichloride, hochselektive Reagenzien für die nucleophile Addition an Aldehyde\*\*

Von Thomas Kauffmann\*, Angelika Hamsen und  
Christoph Beirich

Wegen der großen präparativen Bedeutung der CC-Verknüpfung durch Umsetzung carbanionischer oder -anionoider Verbindungen mit Elektrophilen sind die Befunde wichtig, daß die Carbanionoide Cl<sub>3</sub>Ti—CH<sub>3</sub> und (*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O)<sub>2</sub>Ti—Alk (Alk = CH<sub>3</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 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 Reagenzien, 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.



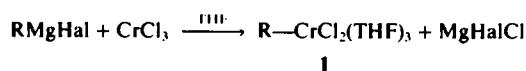
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	1:2	3, Ausb. [%] [a]
CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	3:1	85 [c]
	+ H		1:1	36 [c]
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	{ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> }	2:1:1	71 [b]
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1:1	0 [b]
	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	3:1	0 [b]
	+ H		1:1	73 [d]
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	+ H { C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> }	2:1:1	52 [b], 40 [d]
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		2:1:1	66 [b]
	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	1:1	0 [b]
sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	1:1	81 [e], 64 [c]
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1:1	0 [e]
	Ph	CH <sub>3</sub>	1:1	0 [e]
<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	1:1	15 [e]
	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	1:1	39 [c]
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1:1	0 [c]
Ph—CH <sub>2</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	3:1	65 [c]
	—		1:1	52 [c]
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1:1	0 [c]

[a] Zur Synthese von 1 verwendete Mg- oder Li-Verbindung: [b] RMgCl, [c] RMgBr, [d] RMgI, [e] 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 Reagenzien, 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-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> und n-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 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]

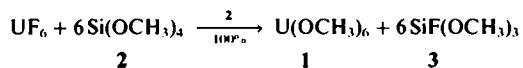
- [1] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1011; M. T. Reetz, R. Steinbach, B. Wenderoth, *Synth. Commun.* 11 (1981) 261; B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2451; B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *ibid.* 64 (1981) 357.
- [2] A. Segnit in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart 1975, Bd. 13/7, auf S. 388 zit. Lit.
- [3] Aldehydselktive Carbonylelefinitionen mit einem 1-analogen Chromreagens: 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. Sneeden, T. F. Burger, H. Zeiss, *J. Organomet. Chem.* 4 (1965) 397.

## Metallhexamethoxide\*\*

Von Eberhard Jacob\*

U(OCH<sub>3</sub>)<sub>6</sub> **1** interessiert als Substrat für die Anreicherung von Uran-235 durch Multiphotonendissoziation mit CO<sub>2</sub>-Laser<sup>[2]</sup>. Da die Verbindung schwierig zugänglich ist, versuchten wir eine Direktsynthese aus UF<sub>6</sub> durch Ligandenaustausch. In analoger Weise sollten bisher unbekannte Metallhexamethoxide herzustellen sein.

Als Ligandenüberträger wurde das flüchtige Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> **2** gewählt. UF<sub>6</sub> reagiert mit überschüssigem **2** im festen Cokondensat bei –196 °C unter partiellem, beim Erwärmen unter vollständigem Ligandenaustausch (IR-Dünnspektrum!). Auch im präparativen Maßstab (Molverhältnis der Edukte 1:10) gelingt so eine quantitative Umwandlung

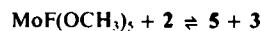


und nach Abpumpen der Methoxysilane **2** und **3** erhält man reines **1**.

\* Dr. E. Jacob  
Abteilung Physikalische Chemie, M.A.N. – Neue Technologie  
Postfach 500620, D-8000 München 50

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

Unter ähnlichen Bedingungen reagiert ReF<sub>6</sub> mit **2** zu einer purpurroten Lösung, aus der das bisher unbekannte Re(OCH<sub>3</sub>)<sub>6</sub> **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 MoF<sub>6</sub> ergab erstmals Mo(OCH<sub>3</sub>)<sub>6</sub> **5** und verläuft wegen des Gleichgewichts



nur dann vollständig, wenn **3** schon während der Reaktion durch Abpumpen entfernt wird. WF<sub>6</sub> reagiert mit **2** ohne merkliche Wärmetönung (Cokondensation nicht erforderlich) nach



Die Wolframverbindung **6** ist flüssig (Fp < –10 °C) und setzt sich mit **2** nur teilweise zu W(OCH<sub>3</sub>)<sub>6</sub> **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 NaOCH<sub>3</sub>-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>6</sub> 1	Re(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> 4	Mo(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> 5	W(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</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]	$\delta^1\text{H}$ 3.78	4.65	4.64	4.52
	$\delta^{13}\text{C}$ 71.89	[b]	63.82	61.09
IR [c]	$\nu_1$ [c] 466	580	578	546
	$\nu_1$ [d] 443	537	535	—
	$\nu_1$ 495.5 [g]	—	568	586
Raman [e]	$\nu_2$ 400.6 [g]	—	455	475
	$\nu_3$ —	—	306	306
MS [f]	U(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> dunkelrot	Re(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> braun	Mo(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> goldgelb	W(OCH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> farblos

[a] In CCl<sub>4</sub>-Lösung, TMS + C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> intern. [b] Aufgrund Paramagnetismus Verbreiterung ( $\delta^1\text{H}$ ) oder Nichtmeßbarkeit ( $\delta^{13}\text{C}$ ) der Resonanzfrequenz. [c] Argonmatrix, 10 K. [d] Dünnfilm, –60 °C. [e] Grundschwingungen des MoO<sub>6</sub>-Gerüsts (cm<sup>–1</sup>). [f] Fragmente mit größerer 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 Gerüschschwingungen 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 UF<sub>6</sub>, ReF<sub>6</sub> und MoF<sub>6</sub> ausgeprägte oxidative Fluorierungswirkung zugunsten einer Austauschreaktion unterdrückt werden. Methoxygruppen sind genügend elektronegativ und sterisch anspruchslos,