

Peptidbildung durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthon/Isocyanid**

Von Ulrich Schmidt* und Manfred Dietsche

Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

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

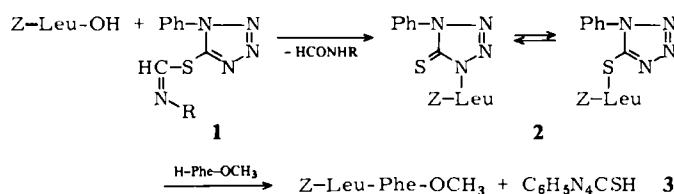


Tabelle 1. Dipeptide durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthon/Isocyanid.

S.S-Dipeptid	Ausb. [%]	Optische Drehung	c	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^[3a] (Bildung von TFA-Val-Val-OMe^[2] sowie auch Bildung von Z-Val-Val-OMe und Umwandlung in TFA-Val-Val-OMe) und dem dritten Weygand-Test^[3b] (Bildung von TFA-Pro-Val-Pro-OMe) jeweils bei -40°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^[4].

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_2Cl_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°C gibt man eine gekühlte Lösung von 1325 mg (5 mmol) Z-Leu-OH in 5 mL CH_2Cl_2 und nach 2 min eine gekühlte Lösung von 896 mg (5 mmol) H-Phe-OMe in 5 mL CH_2Cl_2 dazu. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit CH_2Cl_2 und schüttelt mehrfach mit 0.5 N NaOH, dann mit Wasser, 0.5 N 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 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).

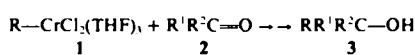
Alkyl-chrom(III)-dichloride, hochselektive Reagenzien für die nucleophile Addition an Aldehyde**

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 $\text{Cl}_3\text{Ti}-\text{CH}_3$ und (*i-C₃H₇O*)₂Ti-Alk (Alk = CH_3 , *n-C₄H₉*) als Alkylierungsreagentien zwischen Aldehyden und Ketonen sehr deutlich selektieren^[1].

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^[2], wurden - zum Teil in Konkurrenzversuchen - in Tetrahydrofuran (THF) bei -60°C mit Carbonylverbindungen 2

Tabelle 1. Aldehydselektive Alkylierungen mit 1.



R	R ¹	R ²	1:2	3, Ausb. [%] [a]
CH_3	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	H	3:1	85 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	+ C_2H_5	1:1	36 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	C_2H_5	2:1:1	71 [b]
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	CH_3	1:1	0 [b]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	H	3:1	0 [b]
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	+ C_2H_5	1:1	73 [d]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	C_2H_5	2:1:1	52 [b], 40 [d]
$sec\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	H	1:1	66 [b]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	C_2H_5	0 [b]	0 [b]
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	H	1:1	81 [e], 64 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	C_2H_5	1:1	0 [e]
Ph- CH_2	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	Ph	1:1	15 [e]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	H	1:1	39 [c]
Ph- CH_2	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	C_2H_5	1:1	0 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{11}$	H	3:1	65 [c]
Ph- CH_2	H	C_2H_5	1:1	52 [c]
	C_2H_5	C_2H_5	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 $\geq 10\text{ mM}$ 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.