

Peptidbildung durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthion/Isocyanid**

Von Ulrich Schmidt* und Manfred Dietsche

Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

ω -Hydroxysäuren setzen sich mit Phenyltetrazolinthion 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 Phenyltetrazolinthion 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).

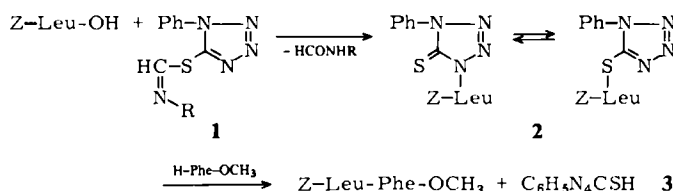


Tabelle 1. Dipeptide durch Aktivierung mit Phenyltetrazolinthion/Isocyanid.

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^[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 = Benzyloxycarbonyl, 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) Phenyltetrazolinthion 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 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^[1].

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

Tabelle 1. Aldehydselektive Alkylierungen mit 1.

$$\text{R}-\text{CrCl}_2(\text{THF})_3 + \text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{RR}^1\text{R}^2\text{C}-\text{OH}$$

R	R ¹	R ²	1:2	3, Ausb. [%] [a]
CH_3	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	3:1	85 [c]
			1:1	36 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ + C_2H_5	H	2:1:1	71 [b]
	C_2H_5 + 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]
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ + C_2H_5	H	2:1:1	66 [b]
	C_2H_5 + C_2H_5			0 [b]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	1:1	81 [c], 64 [c]
	C_2H_5 + C_2H_5			0 [c]
$\text{sec-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	1:1	15 [e]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	1:1	39 [c]
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	C_2H_5 + C_2H_5		1:1	0 [c]
	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	3:1	65 [c]
$\text{Ph}-\text{CH}_2$	C_2H_5 + 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 ≥ 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.