

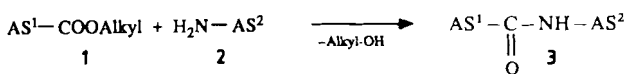
- [9] Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde **5** mit 1(1-Naphthyl)-ethylamin in diastereomere Amide überführt, die durch HPLC analysiert wurden.
- [10] R. M. Moriarty, C. C. Chien, T. B. Adams, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 2206–2210.
- [11] a) N. R. A. Beeley, R. Peel, J. K. Sutherland, J. J. Holohan, K. B. Mallion, G. J. Sependa, *Tetrahedron* **37** (1981) 411–420; b) J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 7522–7523.
- [12] Auch analoge Derivate **8**, X=Cl, Br, OH, sind durch Erhitzen mit wäßriger Mineralsäure in Ausbeuten von ca. 80 % leicht zugänglich.
- [13] G. R. Krow, *Tetrahedron* **37** (1981) 2697–2724.
- [14] Besonders gute Resultate ergab eine „Festphasenvariante“: F. Toda, M. Yagi, K. Kiyoshige, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 958–959.
- [15] Es wurde eine Z/E-Selektivität $\geq 96:4$ erreicht. Für alle weiteren Umsetzungen wurde durch MPLC isoliertes reines Z-Isomer verwendet.
- [16] In **5** ist für das nur 85proz. natürliche Material der Wert $[\alpha]_D^{20} = -47.4$ ($c = 0.775$, CHCl_3) angegeben.
- [17] 50 cm-Säulen: Merck Kieselgel 60, 5 μ , Eluens: *n*-Hexan/Ethylacetat 9:1, Refraktometer-Detektor.
- [18] Kapillarsäulen: Hewlett Packard HP-5 (25 m) bzw. HP-1 (5 m), Temperatur: Injektor 220 bzw. 180 °C, Säule 120–180 bzw. 80 °C.

Peptidsynthese unter hohem Druck **

Von Joachim Gante*, Ulrike Kalthof, Frank-Gerrit Klärner* und Thomas Weber

Professor Wolfgang Kirmse zum 60. Geburtstag gewidmet

Es ist ein lange gehegter Wunsch der Peptidchemiker, Peptidkupplungen mit nicht aktivierten Aminosäurealkylestern als Partner der Reaktion **1** + **2** \rightarrow **3** (Schema 1) durchführen zu können. Diese Reaktion hätte unter anderem die Vorteile einer einfachen Durchführung, leicht zugänglicher und preiswerter Ausgangsmaterialien sowie der leichten Entfernbarkeit der Beiprodukte (flüchtige Alkohole).



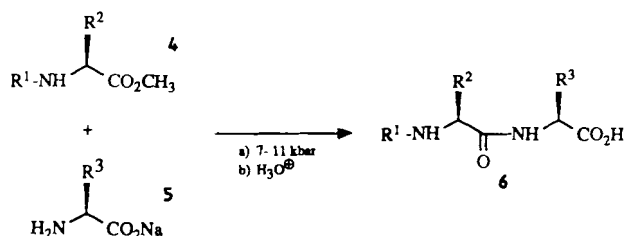
Schema 1. AS^1, AS^2 = Aminosäure-Reste.

Bisher war ein praktikables Verfahren dieser Art am zu geringen Aktivierungsgrad der Alkylester gescheitert^[1]. Nur durch größere Mengen aktivierender Zusätze – wie Imidazol als Lösungsmittel (80 °C!)^[2] oder Metallsalze als Komplexbildner^[3,4] – konnte eine mit erheblichem präparativem Mehraufwand verbundene Reaktion erreicht werden.

Eine Lösung dieses Problems haben wir nun durch Anwendung von hohem Druck im 10 kbar-Bereich gefunden. Hoher Druck hat sich bereits in mehreren Bereichen der Organischen Chemie bewährt und Reaktionen ermöglicht, die unter Normalbedingungen nicht oder nur unzureichend durchführbar sind^[5]. Die Herstellung von Peptiden auf diese Weise wurde bisher nicht beschrieben. Die einzige uns bekannte Untersuchung aus der Aminosäure-Chemie, bei der eine Reaktionsbeschleunigung und Ausbeutesteigerung durch Druckerhöhung auf 10 kbar erreicht wurde, befaßt

sich mit der Umsetzung *N*-geschützter Aminosäurehydroxy-succinimidester – also „konventionell“ aktivierter Ester – mit wenig reaktiven Imino-bis(carbonsäureestern)^[6].

Durch Reaktion verschieden *N*-geschützter L-Aminosäuremethylester **4** mit L-Aminosäure-Na-Salzen **5** in Metha-



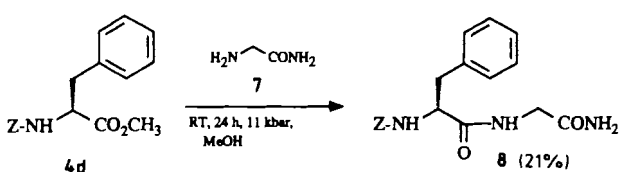
anol^[7] bei Raumtemperatur und einem Druck von 7–11 kbar konnten unter Methanol-Abspaltung die entsprechenden Dipeptid-Derivate **6** erhalten werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Hochdrucksynthese der Dipeptid-Derivate **6** aus geschützten Aminosäuremethylestern **4** bei Raumtemperatur.

6	R^1	R^2	R^3	Reak- tions- zeit [h]	Druck [kbar]	Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$, MeOH)
a	Ph-CO	CH ₃	H	17	10	64	178–180	–6.7
b	Ph-CO	CH ₃	CH ₃	66	10.5	76	201	–13.0
c	Boc [a]	Ph-CH ₂	H	66	7	42	158	–4.3
d	Z [b]	Ph-CH ₂	CH ₃	19	10.6	47	174	–7.3

[a] Boc = *t*Bu-O-CO. [b] Z = Ph-CH₂-O-CO.

Daß eine Reaktion der Methylester auch mit anderen Aminosäure-Derivaten möglich ist, konnte an der 1:1-Umsetzung von **4d** mit H-Gly-NH₂ **7** zum geschützten Dipeptid-Derivat **8** (Fp = 123–124 °C, $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ($c = 1$, MeOH)) gezeigt werden.



Durch ¹H-NMR- und GC-Analysen der Peptide **6a–d**^[8] wurde festgestellt, daß bei den benzylierten Derivaten **6a** und **6b** während der Kupplung zu 5–8 % Racemisierung in der ehemaligen Ester-Komponente auftritt (entsprechend der auch bei den konventionellen Kupplungsmethoden beobachteten Tendenz), während die carbamatgeschützten Produkte **6c**, **6d** und **8** ohne nachweisbare Racemisierung entstanden sind.

Die hier beschriebene Hochdruckmethode ermöglicht also die Peptidkupplung zwischen *N*-terminal geschützten Aminosäuremethylestern und einfachen Aminosäure-Derivaten. Der Einsatz der Aminosäure-Na-Salze **5** als „Amin-Komponente“ ist ein weiterer Vorteil der Methode, da die bei der sonst üblichen Ester-Schutzgruppen-Technik nötigen Stufen (Veresterung, Verseifung) eingespart werden^[9].

[*] Priv.-Doz. Dr. J. Gante, T. Weber
E. Merck, Pharmaforschung
Frankfurter Straße 250, D-6100 Darmstadt

Prof. Dr. F.-G. Klärner, Dipl.-Chem. U. Kalthof
Fakultät für Chemie der Universität
Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von je 1.0 mmol **4** und **5** in 10 mL wasserfreiem MeOH wird unter den in Tabelle 1 angegebenen Bedingungen in einem abgeschmolzenen Polytetrafluorethylen (PTFE)-Schrumpfschlauch komprimiert [10]. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand in 10 mL Wasser aufgenommen. Nach Ausschütteln mit Ethylacetat wird die wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure vorsichtig (Boc-Rest säurelabil!) auf pH \approx 1 angesäuert und das Produkt **6** mit Ethylacetat extrahiert. Aus dem organischen Extrakt läßt sich nach Trocknen über Na_2SO_4 **6** durch Eindampfen und/oder Zugabe von Petrolether in reiner Form isolieren. Die in Tabelle 1 angegebenen Reaktionszeiten und Ausbeuten sind nicht optimiert.

Eingegangen am 12. April 1990 [Z. 3910]

- [1] G. Wendlberger, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th Ed., Vol. XV/2 1974, S. 3.
- [2] T. Wieland, K. Vogeler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 680 (1964) 125–132.
- [3] M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 422–427.
- [4] C. R. Clark, R. F. Tasker, D. A. Buckingham, D. R. Knighton, D. R. K. Harding, W. S. Hancock, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7023–7025; D. R. Knighton, D. R. K. Harding, M. J. Friar, W. S. Hancock, G. D. Reynolds, C. R. Clark, R. F. Tasker, D. A. Buckingham, *ibid.* 103 (1981) 7025–7026.
- [5] Übersichten: F. G. Klärner, *Chem. Unserer Zeit* 23 (1989) 53–63; R. van Eldik, T. Asano, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* 89 (1989) 549.
- [6] T. Yamada, Y. Manabe, T. Miyazawa, S. Kuwata, A. Sera, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1500–1501.
- [7] Zur Vermeidung einer Verseifung des Esters wird wasserfrei gearbeitet.
- [8] ^1H -NMR-spektroskopische Diastereomeren-Bestimmung, Gaschromatographie an ChirasilVal® (siehe H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 167 (1978) 187–196).
- [9] Aminosäure-Na-Salze konnten bisher nur bei einigen „konventionell“ aktivierten Estern als Kupplungskomponenten verwendet werden, siehe K.-H. Deimer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th Ed., Vol. XV/1 1974, S. 405.
- [10] Die Druckversuche wurden in einer 14 kbar-Apparatur (Autoklaven-Volumen 36 mL) durchgeführt. Hersteller: A. W. Birks, Department of Medicinal and Manufacturing Engineering, Queen's University of Belfast, Nordirland.

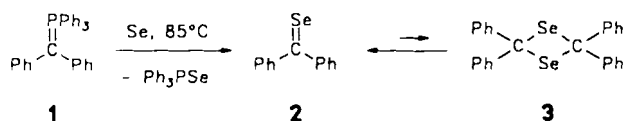
Synthese und Cycloadditionen von monomerem Selenobenzophenon**

Von Gerhard Erker*, Regina Hock, Carl Krüger, Stefan Werner, Frank-Gerrit Klärner und Uwe Artschwager-Perl

Professor Wolfgang R. Roth zum 60. Geburtstag gewidmet

Die höheren Homologen der Aldehyde und Ketone sind zugleich nucleophiler („höheres“ HOMO) und elektrophiler („niedrigeres“ LUMO) als diese^[1] und zeigen daher ein anderes Reaktionsverhalten^[2]. Während die Chemie der Thio-carbonylverbindungen gut erschlossen ist^[3], sind nur wenige stabile Selenoketone bekannt; diese tragen alle *tert*-Alkylsubstituenten am Carbonyl-Kohlenstoffatom^[4]. Einfache Selenoketone, z. B. Selenobenzophenon **2**, sowie Seleno- und Telluroaldehyde wurden für so reaktiv gehalten, daß man sie

bisher nur in situ erzeugt und durch die Bildung charakteristischer Abfangprodukte nachgewiesen hat^[5]. Wir haben jetzt Selenobenzophenon **2** hergestellt und als monomere Verbindung in Lösung spektroskopisch charakterisiert. Mit diesem einfachen Selenoketon konnte die Stereochemie der häufig als Abfangreaktion verwendeten [4 + 2]-Cycloaddition an konjugierte Diene erstmals aufgeklärt werden. Dabei ergab sich ein überraschender Befund.



2 entsteht bei der Staudinger-Chalcogenierung^[5c, 6] des Phosphor-Ylids $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CPh}_2$ **1** mit elementarem Selen in Toluol bei 85 °C (2 h). Nach Sublimation (75 °C, $< 10^{-3}$ bar) und Umkristallisieren isoliert man **3**, das Cyclodimer von **2**, in zwei gelbgrünen Kristallmodifikationen [**3a**, **3b**]. Von beiden wurden Kristallstrukturanalysen angefertigt^[7]. Sowohl in der triklinen Form **3b** mit zwei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit der Elementarzelle als auch in der monoklinen Form **3a** (Abb. 1) ($Z = 2$) liegt

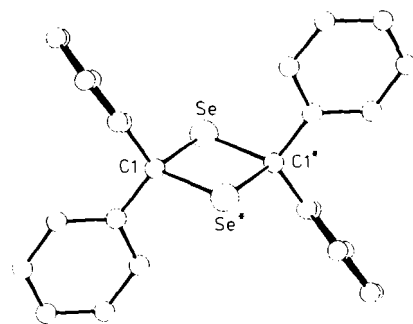


Abb. 1. Struktur des Diselenacyclobutans **3** im Kristall (Modifikation **3a**).

2,2,4,4-Tetraphenyl-1,3-diselenacyclobutan mit planarem C_2Se_2 -Ring vor. Die Moleküle unterscheiden sich lediglich in den Interplanarwinkeln zwischen den Phenylringen und dem Vierring. Aus allen unabhängigen Molekülen ergeben sich folgende gemittelte Daten: Se–C 2.002(9), Se \cdots Se* 2.901(6) Å; Se–C–Se* 92.9(8), C–Se–C* 87.1(8)°.

In Lösung dissoziiert **3** rasch unter Bildung von monomerem Selenobenzophenon **2**. Die Umwandlung $3 \rightarrow 2$ kann anhand der charakteristischen NMR-Spektren^[7] gut verfolgt werden. In Lösung ist **2** intensiv grün^[7] ($\lambda_{\text{max}} = 741 \text{ nm}$, $n \rightarrow \pi^*$ ^[1b]).

Die Spaltung von **3** zu **2** erfolgt in vielen Lösungsmitteln säurekatalysiert. In Gegenwart von Spuren H^+ wird bei Konzentrationen an **3** von ca. 0.1 mol L^{-1} rasch ein Gleichgewicht zwischen **3** und **2** erreicht ($3:2 \approx 1:9$ bei Raumtemperatur). Die Geschwindigkeit der unkatalysierten, thermisch induzierten Spaltung von **3** haben wir bei 323 K in C_6D_6 (das zur Entfernung von Säurespuren mit ca. 1% Tetramethylethylendiamin destilliert wurde) gemessen (^1H -NMR). Es ergab sich bei einer Anfangskonzentration von $c = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$ ein Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung mit $k(3 \rightarrow 2) = 1.73 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ [$\Delta G^\ddagger(323 \text{ K}) = 24.4 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$].

Selenobenzophenon **2** bildet wie die in situ generierten reaktiven Selenoaldehyde und -ketone mit konjugierten Di-

[*] Prof. Dr. G. Erker, Dipl.-Chem. R. Hock
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans Ring 23, D-4400 Münster
Prof. Dr. C. Krüger, Dipl.-Chem. S. Werner
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim an der Ruhr
Prof. Dr. F.-G. Klärner, Dr. U. Artschwager-Perl
Fakultät für Chemie der Universität
Universitätsstraße 150, D-4630 Bochum

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Alfred-Krupp-von-Bohlen-und-Halbach-Stiftung gefördert.