

Übergangsmetall-Carben-Komplexe, LXXXV¹⁾**Pentacarbonyl(organylcarben)chrom- und -wolfram-Reste als Amino-Schutzgruppen für Peptid-Synthesen**

Karin Weiß und Ernst Otto Fischer*

Anorganisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München,
Arcisstr. 21, D-8000 München 2

Eingegangen am 30. September 1975

Pentacarbonyl(methoxyorganylcarben)-Komplexe des Chroms und Wolframs (Organyl = CH₃, C₆H₅) reagieren mit Aminosäureestern zu Aminocarben-Komplexen, in denen die Pentacarbonyl-(organylcarbenyl)-Reste als Amino-Schutzgruppen wirken (**1 – 15**). Die alkalische Verseifung der Ester liefert Derivate mit freier Carboxylgruppe (**16 – 18**), an denen Peptidverknüpfungen mit Hilfe der Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid (DCCD/HOSU)-Methode durchgeführt werden. Die Carbenkomplex-Schutzgruppen können mit Trifluoressigsäure (TFE) wieder abgespalten werden. Dabei beobachtet man bei Pentacarbonyl(organylcarbenyl)wolfram-Gruppen Nebenreaktionen. Die Abspaltung der Carbenkomplex-Schutzgruppe gelingt auch mit 80 proz. Essigsäure. Die Pentacarbonyl(phenylcarbenyl)wolfram-Gruppe von Wpc-Gly-OMe (**8**) lässt sich mit BBr₃ bei –25°C abspalten.

Transition Metal Carbene Complexes, LXXXV¹⁾**Pentacarbonyl(organylcarbene)chromium and -tungsten as Amino-Protecting Groups in Peptide Syntheses**

Pentacarbonyl(methoxyorganylcarbene) complexes of chromium and tungsten (organyl = CH₃, C₆H₅) react with amino acid esters to give aminocarbene complexes, in which the pentacarbonyl-(organylcarbenyl) groups act as amino-protecting groups (**1 – 15**). The alkaline hydrolysis of the esters yields derivatives with free carboxyl groups (**16 – 18**), at which peptide coupling reactions are carried out by means of the dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide (DCCD/HOSU) method. The carbene complex protective groups can be cleaved off with trifluoroacetic acid (TFE). In the case of pentacarbonyl(organylcarbenyl)tungsten groups side reactions are observed. The cleavage of the carbene complex protecting group may also be achieved with 80 % acetic acid. The pentacarbonyl(phenylcarbenyl)tungsten group of Wpc-Gly-OMe (**8**) can be cleaved off by BBr₃ at –25°C.

Präparative Ergebnisse

Über die Verwendung von Übergangsmetallkomplexen als Amino-Schutzgruppen in der Peptidsynthese sind nur wenige Arbeiten bekannt. 1967 wurde erstmals über eine Peptidverknüpfung in der Koordinationssphäre von Co^{III} berichtet. Bei ihr wirkt das Übergangsmetall-Ion gleichzeitig als Amino-Schutzgruppe und als aktivierendes Agens

¹⁾ LXXXIV. Mitteil.: E. O. Fischer und K. Richter, Chem. Ber. 109, 1140 (1976).

der Carboxylgruppe^{2,3)}. Pt^{II}-Komplex-Reste werden als Amino-Schutzgruppen für Peptidsynthesen mit DCCD oder aktivierten Aminosäureestern verwendet^{4,5)}. Über Abspaltungsreaktionen dieser Übergangsmetallkomplex-Schutzgruppen ist jedoch bisher noch nichts bekannt. Die Bindung der Aminogruppe der Aminosäuren und Peptide in diesen Komplexen erfolgt durch Koordination des Stickstoffs am Übergangsmetall.

Die Aminolyse von Pentacarbonyl(methoxyphenylcarben)chrom(0) mit den Aminosäureestern H-Phe-OMe, H-Pro-OMe und H-Ala-OMe führte zu Aminocarben-Komplexen⁶⁾. In diesen Aminosäurederivaten kann der Pentacarbonyl(phenylcarbenyl)chrom-Rest als Amino-Schutzgruppe betrachtet werden. Die Bindung der Carbenkomplex-Schutzgruppe an den Stickstoff des Aminosäureesters geht von einem C_{Carben}-Atom aus, das zur Stabilisierung an einem Pentacarbonylchrom-Rest koordiniert ist. Durch den Doppelbindungsanteil der C_{Carben}—N-Bindung ist die Reaktivität des Carben-Kohlenstoffatoms so stark gemindert, daß selektive Reaktionen an den Carboxylfunktionen der Aminosäuren möglich sind. Die alkalische Verseifung des pentacarbonyl(phenylcarbenyl)-chrom-geschützten Ala-OMe führte zum Derivat mit freier Carboxylgruppe, ohne daß Nebenreaktionen an der Carbenkomplex-Schutzgruppe beobachtet wurden. Die anschließende Peptidverknüpfung mit H-Ala-OMe nach der DCCD/HOSU-Methode lieferte das carbenkomplex-geschützte Dipeptid Ala-Ala-OMe. Damit konnte die prinzipielle Eignung des Pentacarbonyl(phenylcarbenyl)chrom-Restes als Amino-Schutzgruppe in der Peptidsynthese gezeigt werden, zumal sich die Carbenkomplex-Schutzgruppe mit TFE bei 20°C wieder abspalten läßt⁶⁾.

Diese ersten Ergebnisse ermutigten uns, die breitere Anwendung von Carbenkomplex-Schutzgruppen in der Peptidchemie zu untersuchen.

Für die als Aminoschutzgruppen verwendeten Carbenkomplex-Reste werden gemäß den IUPAC-IUB-Empfehlungen⁷⁾ folgende Abkürzungen verwendet:

Crpc = Pentacarbonyl-chrom-phenylcarbenyl, Crmc = Pentacarbonyl-chrom-methylcarbenyl, Wpc = Pentacarbonyl-wolfram-phenylcarbenyl, Wmc = Pentacarbonyl-wolfram-methylcarbenyl.

Die Aminolysereaktionen der Methoxyorganylcarben-Komplexe (CO)₅MC(OCH₃)R¹ (M = Cr, W; R¹ = C₆H₅, CH₃) mit Aminosäureestern werden in polaren organischen Lösungsmitteln, wie Äther oder Dioxan, bei Raumtemperatur durchgeführt. Sie liefern in guten Ausbeuten die carbenkomplex-geschützten Derivate 1–15. Um die Bildung von Diketopiperazinen zu vermeiden, ist es in den meisten Fällen vorteilhaft, die Aminosäureester erst im Reaktionsgemisch aus ihren Salzen durch Zugabe einer sterisch gehinderten tert. Stickstoffbase, wie Äthyldiisopropylamin, freizusetzen. Nach beendeter Reaktion genügt es oftmals, wenn das Reaktionsgemisch zur Entfernung der Nebenprodukte mit Wasser behandelt wird. Falls erforderlich, liefert eine nachfolgende Chromatographie auf Kieselgel analysenreine Verbindungen, wobei die Zonen carbenkomplex-geschützter

²⁾ D. A. Buckingham, L. G. Marzilli und A. M. Sargeson, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 4539 (1967), und **89**, 4539 (1967).

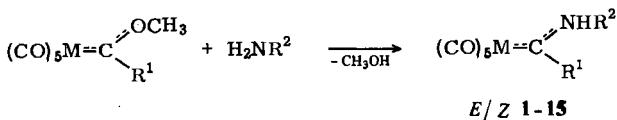
³⁾ J. P. Collman und E. Kimura, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 6096 (1967).

⁴⁾ B. Purucker und W. Beck, Z. Naturforsch., Teil B **27**, 1140 (1972); Chem. Ber. **107**, 3476 (1974).

⁵⁾ W. Beck, B. Purucker und E. Strissel, Chem. Ber. **106**, 1781 (1973).

⁶⁾ K. Weiß und E. O. Fischer, Chem. Ber. **106**, 1277 (1973).

⁷⁾ IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Symbols for Amino Acid Derivatives and Peptides, J. Biol. Chem. **247**, 977 (1972).



M	R ¹	H ₂ NR ²	1-15
Cr	C ₆ H ₅	H-Gly-OEt	1 Crpc-Gly-OEt
Cr	C ₆ H ₅	H-Gly-OMe	2 Crpc-Gly-OMe
Cr	C ₆ H ₅	H-Val-OMe	3 Crpc-Val-OMe
Cr	C ₆ H ₅	H-Met-OMe	4 Crpc-Met-OMe
Cr	C ₆ H ₅	H-Ser-OMe	5 Crpc-Ser-OMe
Cr	C ₆ H ₅	H-Glu(OMe)-OMe	6 Crpc-Glu(OMe)-OMe
W	C ₆ H ₅	H-Leu-OMe	7 Wpc-Leu-OMe
W	C ₆ H ₅	H-Gly-OMe	8 Wpc-Gly-OMe
Cr	CH ₃	H-Lys-OMe	9 Crmc-Lys(Crmc)-OMe
Cr	CH ₃	H-Lys-OEt	10 Crmc-Lys(Crmc)-OEt
Cr	CH ₃	H-Trp-OMe	11 Crmc-Trp-OMe
Cr	CH ₃	H-Phe-OMe	12 Crmc-Phe-OMe
W	CH ₃	H-Gly-OMe	13 Wmc-Gly-OMe
W	CH ₃	H-Ile-OMe	14 Wmc-Ile-OMe
W	CH ₃	H-His-OMe	15 Wmc-His-OMe

Aminosäureester durch ihre gelbe Farbe gut zu erkennen sind. Die isolierten Derivate kristallisieren häufig, auch wenn sie als *E/Z*-Isomerengemische anfallen, sehr leicht.

Die Verbindungen 1 – 15 lösen sich in polaren organischen Lösungsmitteln wie Äther, THF, Dioxan, CH₂Cl₂ und Methanol gut, in Kohlenwasserstoffen und Wasser dagegen schwer. Unter N₂ können sie in fester Form länger als 1 Jahr ohne nennenswerte Zersetzung aufbewahrt werden. Gegenüber verdünnten wäßrigen Lösungen schwacher Säuren und Basen sind sie stabil. Durch TFE werden sie bei 20°C innerhalb von 10 min vollständig zersetzt. Als Hauptprodukte entstehen die entsprechenden Aminosäureester-trifluoracetate. Wie bei den bisher bekannten alkyl-substituierten Aminocarbenkomplexen^{8,9)} entstehen bei der Synthese der carbenkomplex-geschützten Aminosäureester *E/Z*-Isomerengemische, bedingt durch den starken Doppelbindungsanteil der C_{Carben} – N-Bindung. Dabei wird oft das *E*-Isomere bevorzugt gebildet und in einigen Fällen durch Umkristallisation rein erhalten. Eine Trennung der *E/Z*-Isomeren ist jedoch für den weiteren Verlauf der Peptidsynthese nicht nötig.

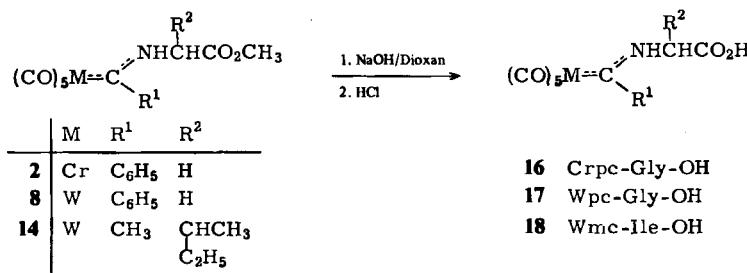
Die Aminolyse von Alkoxyorganylcarben-Komplexen gelingt bisher nur, wenn die Carboxylgruppen der Aminosäuren durch Veresterung geschützt sind. Werden dagegen Natrium-Salze von Aminosäuren eingesetzt, so können keine carbenkomplex-geschützten Aminosäuren isoliert werden. Möglicherweise verhindert das nucleophile Carboxylat-Anion durch einen primären Angriff am C_{Carben} die Aminolyse des Alkoxyorganylcarben-Komplexes. Zur Aminolyse von (CO)₅CrC(OCH₃)C₆H₅ mit Glutaminsäure müssen demnach beide Carboxylgruppen durch

⁸⁾ J. A. Connor und E. O. Fischer, J. Chem. Soc. A 1969, 578.

⁹⁾ E. O. Fischer und M. Leupold, Chem. Ber. 105, 599 (1972).

Veresterung geschützt werden. Dagegen ist kein Schutz der Drittfuncionen bei der Aminolyse von Pentacarbonyl(methoxyorganylcarben)chrom- und -wolfram-Komplexen mit Methionin-, Serin-, Tryptophan- und Histidin-methylestern nötig. Der nucleophile Angriff der α -Aminogruppe am C_{Carben} ist hier gegenüber einem solchen der Drittfuncion begünstigt. Bei der Aminolyse von $(CO)_5CrC(OCH_3)CH_3$ mit Lysinestern reagieren die α - und ϵ -Aminogruppen durch ihre ähnliche Nucleophilie gleichwertig und führen zu den N^a,N^e -biscarbenkomplex-geschützten Lysinester-Derivaten 9 und 10.

Zur Peptidsynthese muß die Carboxylgruppe der N -carbenkomplex-geschützten Aminosäurealkylester freigesetzt werden. Dies gelingt durch Verseifung in Dioxanlösung mit einem geringen Überschuß an Natronlauge. In ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden sich die Säuren 16–18 nur wenig von ihren Methylestern, sie zersetzen sich jedoch in Lösung rascher.



In den meisten Fällen wurden die N -carbenkomplex-geschützten Aminosäure- und Peptid-Derivate mit freier Carboxylgruppe ohne Charakterisierung zur Peptidsynthese weiter verwendet. Die DCCD/HOSU-Methode ermöglichte eine praktisch racemisierungsfreie Peptidverknüpfung¹⁰⁾.

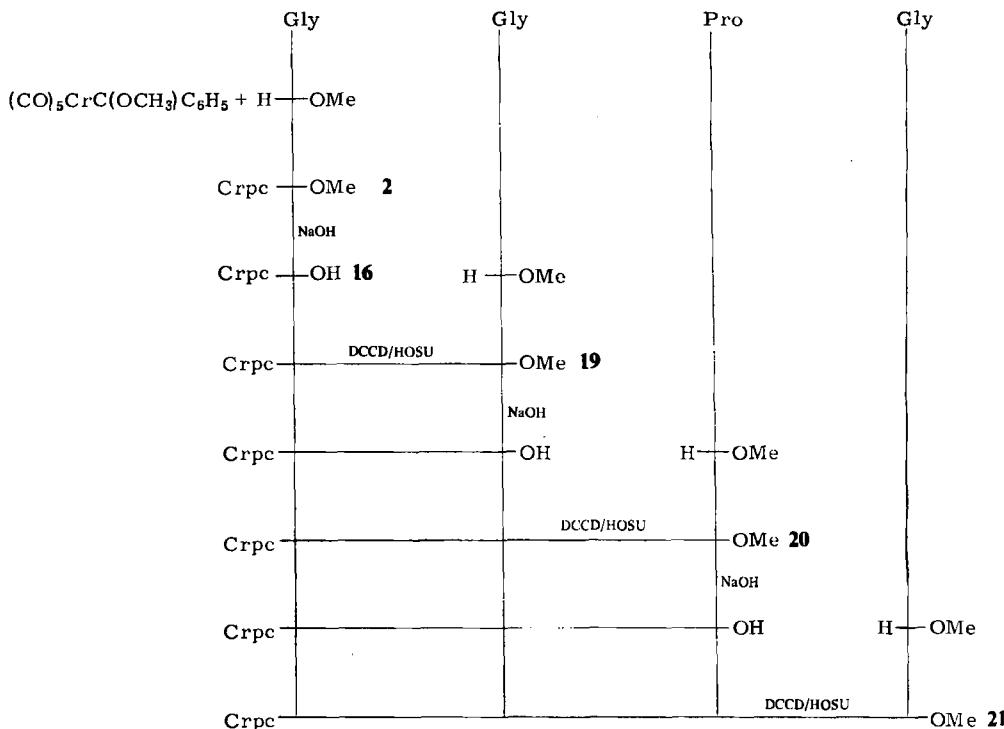
Die Eignung des Crpc-Restes als Aminoschutzgruppe wurde bereits am stufenweisen Aufbau des Tripeptids Crpc-Ala-Ala-OMe nachgewiesen⁶⁾. Zur weiteren Untersuchung wurde das Tetrapeptid Crpc-Gly-Gly-Pro-Gly-OMe (21) stufenweise aus Crpc-Gly-OH (16) mit der DCCD/HOSU-Methode dargestellt (s. Schema). Die Peptidkette des Tetrapeptids 21 ist als Sequenz 14–17 im Human-Proinsulin-C-Peptid enthalten und wurde von Geiger et al.¹¹⁾ ausgehend von der C-terminalen Aminosäure mit der DCCD/HOBT-Methode und dem Z-Rest als Aminoschutzgruppe dargestellt. Dabei wurden erst ab der Stufe des Tripeptids kristalline Produkte erhalten. Bei der Synthese des Tetrapeptids mit dem Crpc-Rest als Aminoschutzgruppe kristallisierten dagegen die Di-, Tri- und Tetrapeptidderivate 19–21 sehr leicht.

Der Wpc-Rest zeigt seine Eignung als Aminoschutzgruppe bei der Synthese von Wpc-Gly-Val-OMe (22) aus Wpc-Gly-OH (17). Mit dem Crmc-Rest als Aminoschutzgruppe wird Crmc-Phe-Phe-OMe (23) aus Crmc-Phe-OH dargestellt. Aus dem Wmc-geschützten Wmc-Ile-OH (18) entsteht mit H-Phe-OMe das Dipeptidderivat Wmc-Ile-Phe-OMe (24), jedoch erfordert die Peptidverknüpfung hier infolge der sterischen Hinderung der Carboxylkomponente eine wesentlich längere Reaktionsdauer als bei 19, 22 und 23.

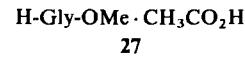
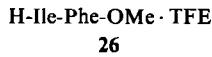
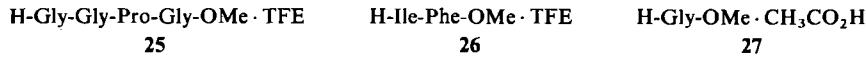
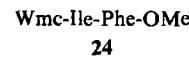
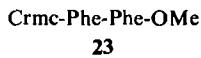
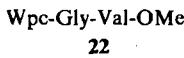
¹⁰⁾ F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch., Teil B 21, 426 (1966).

¹¹⁾ R. Geiger und A. Volk, Chem. Ber. 106, 199 (1973).

Syntheseplan zur Darstellung von Crpc-Gly-Gly-Pro-Gly-OMe (21)



Eine Reinigung der Peptidderivate ist durch Chromatographie auf Kieselgel möglich. In einigen Fällen war es jedoch sehr schwierig, den bei der Peptidverknüpfungsreaktion aus DCCD entstehenden Dicyclohexylharnstoff völlig abzutrennen. Obwohl dieser in den verwendeten organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist, können doch geringe Mengen sehr hartnäckig an den Peptiden anhaften.

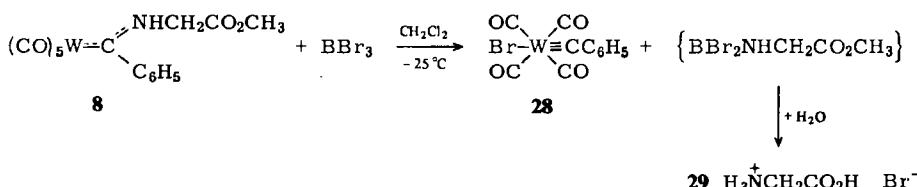


Die Abspaltung des Crpc-Restes von Aminosäure- oder Peptidderivaten gelingt mit TFE bei 20°C⁶⁾. Bei der Abspaltung des Crpc-Restes vom Tetrapeptidderivat **21** mit TFE wird im Dünnschichtchromatogramm nur das gesuchte H-Gly-Gly-Pro-Gly-OMe · TFE (**25**) nachgewiesen. Dessen Aminosäureanalyse liefert das korrekte Aminosäureverhältnis Pro 0.998:Gly 3.00. Bei der Abspaltung der Wmc-Schutzgruppe von Wmc-Ile-Phe-OMe (**24**) mit TFE zeigt ein Dünnschichtchromatogramm neben dem gesuchten H-Ile-Phe-OMe · TFE (**26**) mehrere ninhydrin-positive Verbindungen mit geringerer Intensität an. Da aus der Totalanalyse, dem ¹H-NMR- und Massenspektrum von **24** die quantitative Peptidverknüpfung folgt, kann erst die Abspaltung der Wmc-Schutzgruppe von **24** mit

TFE zu unerwünschten Nebenreaktionen geführt haben. Die Aminosäureanalyse von **26** ergibt das Aminosäureverhältnis Ile 0.84 : Phe 1.00 und deutet damit auf Nebenreaktionen an der *N*-terminalen Aminosäure Ile hin, die bisher noch nicht näher untersucht wurden.

Am Beispiel von Crpc-Gly-OMe (**2**) konnte die schonende Abspaltung der Crpc-Schutzgruppe mit 80proz. Essigsäure (30 min, 80°C) nachgewiesen werden. Unter den gleichen Versuchsbedingungen bleiben Boc-Schutzgruppen weitgehend erhalten¹²⁾. Das Reaktionsgemisch zeigte im Dünnschichtchromatogramm als einzige ninhydrin-positive Substanz H-Gly-OMe · CH₃CO₂H (**27**).

Eine weitere, auch für die Übergangsmetall-Komplexchemie interessante Abspaltmöglichkeit von Carbenkomplex-Schutzgruppen lieferte die Reaktion von BBr₃ mit Wpc-Gly-OMe (**8**). Aus dem Wpc-Rest entsteht dabei unter Substitution des *trans*-CO-Liganden durch Brom der bereits bekannte *trans*-Bromotetracarbonyl(phenylcarbin)-wolfram-Komplex **28**¹³⁾.



Im Gegensatz zu dieser Reaktion führte die Umsetzung von [Alkoxy(dialkylamino)-carben]pentacarbonylwolfram-Komplexen mit Bortrihalogeniden unter selektiver Abspaltung der Alkoxygruppe zu *trans*-Halogenotetracarbonyl(dialkylaminocarbin)wolfram-Komplexen¹⁴⁾. Als Primärschritt der Umsetzung von Alkoxycarbenkomplexen mit Bortrihalogeniden wird eine Addition des elektrophilen Bortrihalogenids am freien Elektronenpaar des Sauerstoffs der Alkoxygruppe angenommen¹⁵⁾. Eine analoge primäre Addition des elektrophilen BBr₃ am durch den Doppelbindungsanteil zum C_{Carben} stärker positivierten Stickstoff in Alkylaminocarben-Komplexen ist unwahrscheinlich. Hier sollte ein primärer Angriff zur Freisetzung eines Elektronenpaares am Stickstoff führen, z. B. durch eine Lockerung der N—H-Bindung, um eine anschließende elektrophile Addition von BBr₃ zu ermöglichen.

Bei der Reaktion von BBr₃ mit **8** und der anschließenden Hydrolyse mit Wasser entsteht weitgehend H-Gly-OH · HBr (**29**). Nur noch ein geringer Anteil an H-Gly-OMe · HBr ist nachweisbar. Der Methylester wird demnach weitgehend verseift.

IR-Spektren

Die Frequenzen der νCO-Schwingungen der (CO)₅M-Reste der Aminocarbenkomplexe **1**–**24** zeigen gegenüber entsprechenden (Methoxyorganycarben)chrom- und -wolfram-Komplexen eine Verschiebung zu tieferen Wellenzahlen, bedingt durch das größere σ-Donor/π-Acceptorvermögen der Aminocarbenliganden. Die Intensitäten und Lagen

¹²⁾ A. Hope und B. Halpern, Tetrahedr. Lett. **1971**, 2261.

¹³⁾ E. O. Fischer, G. Kreis, C. G. Kreiter, J. Müller, G. Huttner und H. Lorenz, Angew. Chem. **85**, 618 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 564 (1973).

¹⁴⁾ E. O. Fischer, G. Kreis, F. R. Kreißl, W. Kalbfus und E. Winkler, J. Organomet. Chem. **65**, C53 (1974).

¹⁵⁾ E. O. Fischer und U. Schubert, J. Organomet. Chem. **100**, 59 (1975).

Tab. 1. IR-Absorptionen der Verbindungen 1–24 in cm^{-1} (a = in Hexan, b = in CH_2Cl_2 , c in KBr , d = kapillär)

		A_1^2	B	vCO von (CO) ₅ M	A_1^1	vCO (CO ₂ R) (CO ₂ H)	vCO (CONH)	v δ N–H
1	Cpc-Gly-OEt	2058 w	1976 w	1938 vs	1925 ssh	a	1740 s	3300 s br 1535 s br d
2	Cpc-Gly-OMe	2058 m	1978 w	1938 vs	1927 ssh	a	1750 s	3370 m E 1535 m
3	Cpc-Val-OMe	2058 m	1976 w	1938 vs	1916 ssh	a	1730 s	3295 m E 3240 m Z 1525 s br
4	Cpc-Met-OMe	2058 m	1976 w	1940 vs	1923 ssh	a	1750 m 1720 s	3300 s E 3270 msh E 3240 s Z 1535 s Z 1525 E
5	Cpc-Ser-OMe	2051 w	1972 wsh	1929 vs	1929 vs	b	1740 s	3250 s 1535 s c
6	Cpc-Glu(OMe)-OMe	2055 w	1969 wsh	1927 vs	1927 vs	b	1750 s	3300 s E 3230 w Z 1525 s br
7	Wpc-Leu-OMe	2066 m	1974 w	1938 vs	1921 ssh	a	1735 s	3300 s E 3240 s Z 1555 msh 1545 s 1530 s
8	Wpc-Gly-OMe	2066 m	1976 w	1938 vs	1923 ssh	a	1742 s	3360 s E 1532 s c
9	Crmc-Lys(Crmc)-OMe	2059 w	1965 wsh	1919 vs	1919 vs	b	1730 s	3370 ssh EE 3355 s 1545 s 1525 s
10	Crmc-Lys(Crmc)-OEt	2053 w	1969 msh	1921 vs	1921 vs	b	1730 s	3360 s br EE 1520 s br d
11	Crmc-Trp-OMe	2053 w	1967 wsh	1919 vs	1919 vs	b	1745 s	3410 s 3350 s 1525 s c

Tab. 1 (Fortsetzung)

		ν_{CO} von $(\text{CO})_5\text{M}$	ν_{CO} (CO_2R) (CO_2H)	ν_{CO} (CONH)	$\nu_{\delta\text{N}-\text{H}}$			
12	Crmc-Phe-OMe	2055 m 2066 w	1969 w 1969 wsh	1923 vs 1916 vs	a b	1745 s 1740 m	3350 s 3355 s E	c c
13	Wmc-Gly-OMe						1515 s 1545 m	
14	Wmc-Ile-OMe	2066 w	1984 w	1934 vs	a	1735 s	1515 m 3450 w Z	c
15	Wmc-His-OMe	2064 w	1965 wsh	1918 vs	b	1735 s	3300 s E 1530 s br	
16	Ctpc-Gly-OH	2057 m 2062 m	1972 msh 1972 wsh	1927 vs 1923 vs	b	1730 m 1720 m	3450— 2860 s br 1530 s br	c
17	Wpc-Gly-OH							
18	Wmc-Ile-OH	2066 w 2056 m	1965 wsh 1969 wsh	1919 vs 1923 vs	b	1745 m 1745 m	3390 m E 1520 m	c
19	Ctpc-Gly-Gly-OMe							
20	Ctpc-Gly-Gly-Pro-OMe	2055 w	1972 wsh	1929 vs	b	1745 m	3420 msh 3310 s 1530 s br	
21	Ctpc-Gly-Gly-Pro-Gly-OMe	2055 w	1972 wsh	1927 vs	b	1745 m	1680 wsh 1640 s 1530 m br	c
22	Wpc-Gly-Val-OMe	2062 m	1969 wsh	1923 vs	b	1745 m	1660 s 1555 m	c
23	Crmc-Phe-Phe-OMe	2056 w	1969 wsh	1923 vs	b	1740 s 1675 s	3300 mbr 3350 m 3420 s br	c
24	Wmc-Ile-Phe-OMe	2062 w	1969 w	1914 vs	b	1740 s 1650 s br	3310 s 3410 s br 3310 s 3260 m 1535 s br	c

der vCO-Frequenzen der Carbonylliganden unterscheiden sich nicht wesentlich von denen bekannter *N*-alkylierter Aminocarbenkomplexe^{8,9)}. Daraus läßt sich folgern, daß der Einfluß der Aminosäure-Seitenketten und der Carboxylfunktionen auf die Bindungsverhältnisse des (CO)₅M-Restes gering ist. Die A₁²-Schwingungen der Carbonylliganden zeigen eine deutliche Abhängigkeit vom Zentralmetall. Sie liegen bei den Chrom-Derivaten im Bereich von 2051 – 2059 cm⁻¹, bei den Wolfram-Derivaten bei 2062 – 2066 cm⁻¹.

Während sich die vCO-Absorptionen der *E/Z*-Isomeren nicht unterscheiden, ergeben sich für die N – H-Streckschwingungen unterschiedliche Absorptionen. Wie schon früher beobachtet wurde¹⁶⁾, erscheinen sie für die *E*-Isomeren bei höheren Frequenzen als für die *Z*-Isomeren. Sie werden jedoch mit zunehmender Peptidkettenlänge von den N – H-Streckschwingungen der Peptidbindungen überlagert.

¹H-NMR-Spektren

Die Synthese monoalkyl-substituierter Aminocarbenkomplexe führt häufig zu *E/Z*-Isomerengemischen, da durch den starken Doppelbindungscharakter der C_{Carben} – N-Bindung bereits bei Raumtemperatur die freie Rotation um diese Bindung aufgehoben ist. ¹H-NMR-Untersuchungen ergaben für die *N*-Alkylprotonen der *E*-Isomeren jeweils höhere τ -Werte als für die entsprechenden *Z*-Isomeren. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte in Analogie zu den Carbonsäureamiden durch lösungsmittelabhängige chemische Verschiebung der *N*-Alkylprotonen^{9,17)}.

Bei den carbenkomplex-geschützten Aminosäure- und Peptid-Derivaten 1 – 24 gelingt in vielen Fällen die Konfigurationsbestimmung durch Zuordnung der *N*-Alkylprotonen (speziell der NCH-Protonen) mit den höheren τ -Werten zusammen mit der Zuordnung aus den N – H-Streckschwingungen im IR, die für *E*-Isomere bei höheren Frequenzen erscheinen. Die Aminosäurederivate mit aromatischen Seitenketten Crmc-Phe-OMe (12), Crmc-Trp-OMe (11), Wmc-His-OMe (15) sowie Crpc-Ser-OMe (5) mit einer Hydroxyfunktion in der Seitenkette liegen mit Ausnahme von 15 nach dem ¹H-NMR-Spektrum als Reinisomere vor. Bei diesen Verbindungen ergeben sich jedoch aus den N – H-Schwingungen im IR und den chemischen Verschiebungen der NCH-Protonen jeweils unterschiedliche Konfigurationen, so daß eine eindeutige Zuordnung noch nicht möglich ist.

Die *N^a,N^e*-biscarbenkomplex-geschützten Lysinester 9 und 10, bei denen theoretisch die 4 Isomeren *EE*, *ZZ*, *EZ* und *ZE* möglich sind, zeigen im ¹H-NMR- und IR-Spektrum die bevorzugte *EE*-Konfiguration. Von den 15 dargestellten Aminosäureester-Derivaten werden 8 als Reinisomere isoliert (2, 5, 9 – 14). Die übrigen Derivate fallen als *E/Z*-Isomerengemische an, wobei in einigen Fällen das schwerer lösliche *E*-Isomere rein isoliert werden kann. Die Darstellung von Crpc-Gly-OMe (2) aus (CO)₅CrC(OCH₃)₂C₆H₅ liefert ein *E/Z*-Gemisch mit *E/Z* = 1 : 0.83, wenn zur Aminolyse H-Gly-OMe verwendet wird. Dagegen wird reines *E*-Isomeres isoliert, wenn ein Gemisch aus H-Gly-OMe · HCl und Äthyldiisopropylamin verwendet wird.

Die Konfigurationsbestimmung der Derivate 16 – 18 mit freier Carboxylgruppe erfolgte wie bei den entsprechenden Methylestern durch Zuordnung der NCH-Protonen mit den höheren τ -Werten zu den *E*-Isomeren. Crpc-Gly-OH (16), das aus *E/Z*-Crpc-Gly-OMe (2)

¹⁶⁾ E. Moser und E. O. Fischer, J. Organomet. Chem. 16, 275 (1969).

¹⁷⁾ E. Moser und E. O. Fischer, J. Organomet. Chem. 15, 147 (1968).

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen 1 – 19, 22 – 24, τ -Werte (int. TMS), Multiplettsiten links hochgestellt, rel. Intensitäten in (%).

		E/Z	$\frac{\text{C}_{\text{Carben}} - \text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}_{\text{Carben}} - \text{CH}_3}$	NH	NCH NCH ₂	OCH ₃ OCH ₂	sonstige Gruppen
1	a	1:1	^m 2.72 (5)	^b 1.20 Z ^b 0.70 E	^{26.00} [E] (2) ^{25.07} [Z] (2)	^m 5.63 [T] (2)	CCH_3 , ^m 8.69 [7] (3)
2	b	1:0.83	^m 2.75 (5)	^b r -0.10 Z ^b r -0.66 E	^{25.80} [E] (2) ^m 4.92 [Z] (2)	^{16.27} E (3) ^{16.12} Z (3)	
3	a	1:0.8	^m 3.17 (2) ^m 2.88 (2)	^b 1.33 Z ^b 0.90 E	^m 5.95 E (1) ^m 4.80 Z (1)	^{16.18} E (3) ^{16.10} Z (3)	CCH , ^m 7.77 (1) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, ^m 9.0 (6)
4	a	1:0.54	^m 3.18 (5) ^m 2.68 (5)	^b 0.95 Z ^b 0.47 E	^m 5.63 E (1) ^m 4.55 Z (1)	^{16.18} E (3) ^{16.08} Z (3)	SCH_3 , ^m 7.90 (5) CCH_2 , ^m 7.90 (2)
5	b		^m 3.00 (2) ^m 2.55 (3)	^b r -0.37	^m 5.63 (1)	^{16.22} (3)	CCH_2 , ^m 5.93 (2) OH , ^b r 5.26 (1)
6	a	1:0.2	^m 3.15 (5) ^m 2.60 (5)	^b 0.43	^m 5.77 E	^{16.26} (3) ^{16.15} E (3)	CCH_2 , ^m 7.65 (4)
7	a	1:1	^m 3.18 (5) ^m 2.35 (5)	^b 1.43 Z ^b 1.00 E	^m 5.82 E (1) ^m 4.85 Z (1)	^{16.19} E (3) ^{16.12} Z (3)	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ^m 9.27 – 7.95 (9)
8	b	1:0.8	^m 2.61 (5)	^b r -0.15 Z ^b r -0.60 E	^m 5.82 E (2) ^b r 5.00 Z (2)	^{16.28} E (3) ^{16.08} Z (3)	
9	a	EE	^b r 7.29 (6)	^b 1.43 (1) ^b 0.97 (1)	^m 5.37 E (1) ^m 6.50 E (2)	^{16.07} (3)	$\text{C}[\text{CH}_2]_3\text{C}$, ^m 8.23 (6)
10	b	EE	¹ 7.25 (6) ¹ 7.20 (6)	^b 0.00 (2)	^m 5.25 E (1) ^m 6.30 E (2)	^{45.73} [T] (2)	$\text{Cl}[\text{CH}_2]_3\text{C}$, ^m 9.05 – 8.22 (6) CH_3 , ^m 8.73 [7] (3)
11	b		^b 0.00 ¹ 7.63 (3)	^b 0.00	^m 4.78 (1)	^{16.15} (3)	CCH_2 , ^m 6.45 (2) C_6H_4 , $\text{C} = \text{CHN}$, ^m 2.58 (5)

Tab. 2 (Fortsetzung)

	<i>E/Z</i>	C _{Carben} - C ₆ H ₅ C _{Carben} - CH ₃	NH	NCH NCH ₂	OCH ₂ OCH ₂	sonstige Gruppen
12	b	1.7.67 (3) 1.7.35 (3) 1.7.25 (3) 1.7.45 (2.3) 1.7.12 (0.7) m2.63 (5)	br 0.00 (1) br 0.90 br 0.77 br -0.33 (2) br -0.57 m2.67 (5)	m4.79 (1) m5.95 E (2) m5.57 E (1) m4.77 (1) 25.67 [7] E (2) m4.99 Z	1.6.17 (3) 1.6.18 (3) 1.6.24 (3) 1.6.28 (0.7) 1.6.35 (2.3) 25.94 [6] E (2) 34.97 [3] Z	CCH ₂ m6.60 (2) C ₆ H ₅ 1br2.53 (5) CH(CH ₃)C ₂ H ₂ m9.00 -8.05 (9) =CHN 1br3.18 1br2.50 (2) CCH ₂ C m6.75 (2) CO ₂ H br -0.33 CO ₂ H br 0.73 CO ₂ H br 0.23 CHCH ₃ m8.98 -8.03 (9) CH ₂ CH ₃
13	a	<i>E</i>				
14	a	<i>E</i>				
15	a	1:0.3 0.3:1				
16	b	1:0.43				
17	b	1:0.23				
18	a	<i>E</i>	1.7.28 (3)	21.0 [7] (1) m5.33 E (1)	m5.95 (4) 25.83 [7] (2) E	1.6.29 (3) 1.6.22 (3)
19	b					
22	b	m2.55 (5)	br -1.00	m5.48 (1) 25.83 [7] (2) E		CH(CH ₃) ₂ 29.12 [7] (3) m8.53 (1)
23	b	1.7.77 (2.4) 1.7.65 (0.6) 1.7.35 (3)	b0.10 b2.05 b0.72	m4.90 m5.85 m5.03	1.6.20 (2.4) 1.6.12 (0.6) 1.6.17	CCH ₂ m6.77 (4) C ₆ H ₅ m2.55 (10) CCH ₂ C ₆ H ₅ m6.80 (2) CH(CH ₃)C ₂ H ₂ m2.70 (5) CH(CH ₃)C ₂ H ₂ m9.05 -8.17 (9)
24	a					

mit $E/Z = 1:0.63$ dargestellt wurde, zeigt im $^1\text{H-NMR}$ ein E/Z -Verhältnis von $1:0.43$. Wpc-Gly-OH (17) ist ebenfalls ein Isomerengemisch mit $E/Z = 1:0.23$. Es wurde aus Wpc-Gly-OMe (8) mit $E/Z = 1:0.2$ dargestellt. Wmc-Ile-OH (18), aus E-Wmc-Ile-OMe (14) dargestellt, liegt als reines *E*-Isomeres vor. Ein geringer Unterschied des E/Z -Isomerenverhältnisses ergibt sich also nur bei 16 und seinem Ausgangsprodukt. Dies kann jedoch durch eine Anreicherung des schwerer löslichen *E*-Isomeren bei der Kristallisation von 16 bedingt sein. Dagegen zeigen die Isomerenverhältnisse der Derivate 17 und 18, daß bei ihrer Darstellung durch alkalische Verseifung der entsprechenden Methylester keine Isomerisierung an der $\text{C}_{\text{Carben}}-\text{N}$ -Bindung erfolgt. Die Natronlauge greift demnach selektiv an der Carboxylgruppe an.

Der Vergleich der Protonenresonanzen der carbenkomplex-geschützten Aminosäurederivate 1 – 15 mit denen ungeschützter Aminosäureester¹⁸⁾ zeigt eine starke Verschiebung der $\text{C}_{\text{Carben}}-\text{NCH}$ -Protonen zu tieferem Feld, die bei den *E*-Isomeren etwa 1 ppm und bei den *Z*-Isomeren bis zu 2 ppm beträgt. Diese starke Entschirmung der NCH-Protonen ist durch die Positivierung des Stickstoffs in Aminocarben-Komplexen bedingt. Die NCH-Protonen der *Z*-Isomeren werden dabei durch den zusätzlichen Einfluß des benachbarten $(\text{CO})_5\text{M}$ -Restes stärker entschirmt als die der *E*-Isomeren. Die Protonenresonanzen der Aminosäure-Seitenketten und Esterfunktionen liegen im Bereich ungeschützter Derivate. Die $^1\text{H-NMR}$ -Absorptionen der Dipeptid-Derivate 19, 22 – 24 lassen sich durch Vergleich mit ihren *N*-terminalen, carbenkomplex-geschützten Aminosäuren noch zuordnen. Bei weiter wachsender Peptidkettenlänge ist jedoch durch eine starke Überlagerung einzelner Signale eine eindeutige Zuordnung aller Absorptionen nicht mehr möglich.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren

Bei der Synthese von Crpc-Gly-OMe (2) wird je nach Darstellungsmethode reines *E*-Isomeres oder ein *E/Z*-Isomerengemisch isoliert. Die Konfigurationsbestimmung gelingt durch die $^1\text{H-NMR}$ - oder IR-Spektren. Durch den Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale des reinen *E*-Isomeren mit den Signalen eines *E/Z*-Isomerengemisches können auch die chemischen Verschiebungen des *Z*-Isomeren eindeutig zugeordnet werden. Außer dem Signal von Coch_3 unterscheiden sich die Resonanzen aller entsprechenden Kohlenstoffatome des *E*- und *Z*-Isomeren. Ein deutlicher Unterschied der chemischen Verschiebung ergibt sich für die NCH_2 - und $\text{C}_1(\text{C}_6\text{H}_5)$ -Atome, die zur $\text{C}_{\text{Carben}}-\text{N}$ -Bindung in α -Stellung stehen. Die δC -Werte des $(\text{CO})_5\text{CrCC}_6\text{H}_5$ -Restes der *E*-Isomeren der Aminocarben-Komplexe Crpc-Gly-OMe (2) und $(\text{CO})_5\text{CrC}(\text{NHCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ ¹⁹⁾ sind annähernd gleich, was wiederum einen geringen Einfluß der Esterfunktion auf die Carbenkomplex-Schutzgruppe anzeigt. Einen gravierenden Unterschied der δNCH_2 -Werte liefert der Vergleich von *E/Z*-Crpc-Gly-OMe (2) mit *Z*-Gly-OH^{20, *).} Die starke Verschiebung der NCH_2 -Signale von *E/Z*-2 zu tieferem Feld läßt die starke Positivierung der Stickstoffatome in Aminocarben-Komplexen erkennen.

¹⁸⁾ H. D. Pirkle und S. D. Beare, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 5150 (1969).

¹⁹⁾ E. O. Fischer, K. R. Schmid, W. Kalbfus und C. G. Kreiter, Chem. Ber. **105**, 3650 (1972).

²⁰⁾ W. Voelter, K. Zech, W. Grimminger, E. Breitmaier und G. Jung, Chem. Ber. **105**, 3650 (1972).

* *Z*-Gly-OH = *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin.

Tab. 3. ^{13}C -NMR-Daten von **2** und **3** und einigen Vergleichsverbindungen; δ in ppm, bez. auf internes TMS, (a) = in $[\text{D}_6]$ Aceton, (b) = in $[\text{D}_6]$ DSO

Zuordnung	Cpc-Gly-OMe (2) (a) E E/Z	Z-Gly-OH ²⁰⁾ (b)	E-(CO) ₅ Cr-C(NHCH ₃)C ₆ H ₅ ¹⁹⁾ (a)	Cpc-Val-OMe (3) (a) E/Z	Boc-Val-OH ²⁰⁾ (b)
C _{Carben}	283.09	282.89 <i>E</i> 280.61 <i>Z</i>	282.22	283.30 <i>E + Z</i>	
CO _{trans}	224.40	224.51 <i>E</i> 223.97 <i>Z</i>	224.61	224.61 <i>E + Z</i>	
CO _{cis}	217.82	218.03 <i>E</i> 217.17 <i>Z</i>	218.36	218.03 <i>E + Z</i>	
CO ₂ R	168.41	168.51 <i>E</i> 169.05 <i>Z</i>	171.0	169.92 <i>E</i> 171.00 <i>Z</i>	172.4
C-1(C ₆ H ₅)	150.50	150.50 <i>E</i> 155.78 <i>Z</i>	151.15		
C-3	129.24	129.35 <i>E</i> 129.02 <i>Z</i>	129.35	129.24 <i>E</i> 128.92 <i>Z</i>	
C-4	127.52	127.63 <i>E</i> 128.49 <i>Z</i>	127.30	127.52 <i>E</i> 128.17 <i>Z</i>	
C-2	119.86	120.07 <i>E</i> 122.12 <i>Z</i>	120.07	120.18 <i>E</i> 121.91 <i>Z</i>	
NCH ₂ }	51.14	51.35 <i>E</i> 54.59 <i>Z</i>	42.6	37.87	69.15 <i>E</i> 72.61 <i>Z</i>
NCH }					58.95
OCH ₃	52.64	52.86 <i>E + Z</i>			52.75 <i>E + Z</i>
C(CH ₃) ₂					31.93 <i>E</i> 32.36 <i>Z</i> 19.09 <i>E + Z</i>
					29.85 19.25 18.2

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von *E/Z*-Cpc-Val-OMe (**3**) zeigt analoge starke Verschiebungen der NCH-Kohlenstoff-Signale zu tieferem Feld, die durch ihre unterschiedlichen Intensitäten, bedingt durch das aus dem ^1H -NMR-Spektrum ermittelte *E/Z*-Verhältnis von 1 : 0.8, zugeordnet werden können. Für die C_{Carben}-Atome und die Kohlenstoffe der Carbonylliganden von *E*- und *Z*-**3** wird im Gegensatz zum *E/Z*-Isomerengemisch von **2** jeweils nur ein Signal ermittelt.

Massenspektren

Die carbenkomplex-geschützten Aminosäure- und Dipeptidester-Derivate besitzen mit Ausnahme der Lysinesterderivate **9** und **10** ausreichende Flüchtigkeit und Stabilität, um die Aufnahme von Massenspektren zu ermöglichen. Mit Ausnahme der Tripeptid- und höheren Peptidderivate sowie der Derivate mit freier Carboxylgruppe ergeben die Massenspektren jeweils das Molekül-Ion M^+ . Dieses spaltet stufenweise die 5 CO-Liganden vom $(\text{CO})_5\text{M}$ -Rest ab, wobei das Ion $[\text{M} - 5\text{CO}]^+ = \text{ML}$ jeweils die höchste Intensität aufweist. Die weitere Fragmentierung der ML^+ -Ionen verläuft, bedingt durch die sehr unterschiedlichen Seitenketten der Aminosäuren, nicht mehr nach einem einheitlichen Fragmentierungsweg. In den Massenspektren der Dipeptidderivate deuten die Ionen $[\text{Cr}(\text{CO})_6]^+$ und $[\text{W}(\text{CO})_6]^+$ auf eine beginnende thermische Zersetzung der Verbindungen hin. Die Ionen der dabei abgespaltenen Aminocarbenliganden (die sich durch 1,2-H-Verschiebung zu Aldiminien stabilisieren können) erscheinen meist mit hoher Intensität und sind Ausgangs-Ionen weiterer Zerfallsreihen.

Unser Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Wünsch und Herrn Dr. H. Tschesche für Aminosäureanalysen, Herrn Dozent Dr. J. Müller und Herrn Dr. W. Kalbfus für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn Dr. F. R. Kreißl für die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren sowie Herrn Dr. K. Burger für interessante Diskussionen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und der BASF-AG, Ludwigshafen, danken wir für wertvolle Unterstützung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Arbeiten mit Übergangsmetallkomplexen wurden unter N_2 und in N_2 -gesättigten Lösungsmitteln durchgeführt. — Säulenchromatographie: N_2 -gesättigtes Kieselgel. — Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Alufolien, Kieselgel Merck. — IR: Perkin-Elmer, Modell 21, LiF-Optik (CO-Bereich); Beckman IR 10 (KBr). — $^1\text{H-NMR}$: Varian A 60; $^{13}\text{C-NMR}$: Bruker HFX 90/8 bei 22.63 MHz. — Massenspektren: Atlas CH 4, Ionenquelle TO 4, 50 eV, Ofenschiffchen. — Optische Drehung: Polarimeter Digital Type 71, Roussel Jouan, 2-cm-Küvetten. — Die Ausbeuten sind auf Ausgangscarbenkomplex $(\text{CO})_5\text{MC(OCH}_3)_2\text{R}^1$ bzw. auf Ausgangssäure oder -peptid bezogen.

1. *Cpc-Glycin-äthylester* (1): Zu 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ in 25 ml Äther werden 605 mg (6 mmol) Gly-OEt gegeben. Nach 4 h wird auf Kieselgel mit Äther/Hexan (1 : 3) chromatographiert. Aus der gelben Zone fällt die Substanz nach Abziehen des Lösungsmittels als gelbes Öl an. Ausb. 1.85 g (97%).

$\text{CrC}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ (383.3) Ber. Cr 13.57 C 50.14 H 3.42 N 3.65
Gef. Cr 13.03 C 50.86 H 3.60 N 3.70 Mol.-Masse 383 (MS)

2. *Cpc-Glycin-methylester* (2)

a) Eine Lösung von 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ in 30 ml Äther wird mit 535 mg (6 mmol) Gly-OMe versetzt. Nach 1 h bei +20°C wird die Äther-Lösung 3 mal mit Wasser extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet, eingeeigt und auf Kieselgel mit Äther/Hexan (1 : 3) chromatographiert. Aus der gelben Zone werden nach Abziehen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Äther/Hexan gelbe Nadeln erhalten. Ausb. 1.21 g ($E/Z = 1 : 0.83$) (66 %), Schmp. 55–72°C.

$\text{CrC}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_7$ (369.3) Ber. Cr 14.09 C 48.78 H 3.00 N 3.79 O 30.33
Gef. Cr 14.17 C 49.02 H 3.14 N 3.76 O 30.20 Mol.-Masse 369 (MS)

b) Eine Mischung von 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ und 1.26 g (10 mmol) Gly-OMe · HCl in 40 ml Äther wird mit 1.3 g (10 mmol) *N*-Äthylidiisopropylamin versetzt. Nach 1 h bei +20°C wird die Äther-Lösung 3 mal mit Wasser extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgezogen. Der Rückstand ergibt aus Äther/Hexan ein gelbes Kristallisat. Ausb. 1.22 g (66 %), Schmp. 82–83°C. Nach $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ - und IR-Spektrum reines *E*-Cpc-Gly-OMe.

3. *Cpc-Valin-methylester* (3): Zu 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ in 40 ml Äther werden 486 mg (6 mmol) Val-OMe gegeben. Nach 1 h wird wie bei 2b) aufgearbeitet. Ausb. 1.43 g gelbes Kristallisat (70 %), Schmp. 75–81°C. $[\alpha]_{D}^{20} = -98.5^\circ$, $[\alpha]_{D}^{20} = -94^\circ$ ($c = 1\%$ in Äthanol).

$\text{CrC}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (411.4) Ber. Cr 12.64 C 52.56 H 4.17 N 3.41 O 27.23
Gef. Cr 12.50 C 52.26 H 4.19 N 3.37 O 27.65 Mol.-Masse 411 (MS)

4. *Cpc-Methionin-methylester* (4): Eine Mischung von 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ und 2.0 g (10 mmol) Met-OMe · HCl wird mit 1.3 g *N*-Äthylidiisopropylamin versetzt. Nach 2 h wird wie unter 2b) aufgearbeitet. Aus Äther/Hexan (1 : 1) kristallisieren 946 mg reines *E*-Isomeres in gelben Nadeln, Schmp. 85°C. Aus der Mutterlauge kristallisieren aus Äther/Hexan (1 : 5) 1.08 g

²¹⁾ E. O. Fischer, B. Heckl, K. H. Dötz, J. Müller und H. Werner, J. Organomet. Chem. **16**, P 29 (1969).

gelbes *E/Z*-Isomerengemisch (*E/Z* = 1 : 0.54), Schmp. 70–74°C. Gesamtausb. 2.03 g (91%). $[\alpha]_{58}^{20} = -81.5^\circ$, $[\alpha]_{58}^{20} = -77^\circ$ (*c* = 1% in Äthanol).

$\text{CrC}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$ (443.4) Ber. Cr 11.73 C 48.76 H 3.86 N 3.16 O 25.26 S 7.23
Gef. Cr 11.87 C 48.54 H 3.92 N 2.99 O 25.30 S 7.10
Mol.-Masse 443 (MS)

5. *Crpc-Serin-methylester* (5): Zu einer Mischung von 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC}(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ und 1.65 g (10 mmol) Ser-OMe · HCl in 40 ml Äther werden 1.3 g (10 mmol) *N*-Äthyldisopropylamin gegeben. Nach 1 h wird wie unter 2b) aufgearbeitet. Aus CH_2Cl_2 /Hexan gelbe Nadeln, Ausb. 1.52 g (76%), Zers. ab 136°C. $[\alpha]_{58}^{20} = -37^\circ$, $[\alpha]_{58}^{20} = -35^\circ$ (*c* = 2% in Methanol).

$\text{CrC}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_8$ (399.3) Ber. Cr 13.03 C 48.13 H 3.28 N 3.51
Gef. Cr 13.29 C 48.59 H 3.40 N 3.56 Mol.-Masse 399 (MS)

6. *Crpc-Glutaminsäure-dimethylester* (6): Eine Mischung von 1.6 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC}(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ ²¹⁾ und 2.1 g (10 mmol) Glu(OMe)-OMe · HCl in 40 ml Äther wird mit 1.3 g (10 mmol) *N*-Äthyldisopropylamin versetzt. Nach 2 h wird wie bei 2b) aufgearbeitet. Gelbes Kristallisiert aus CH_2Cl_2 /Hexan. Ausb. 2.13 g (94%), Schmp. 113–115°C. $[\alpha]_{58}^{20} = -100^\circ$, $[\alpha]_{58}^{20} = -95^\circ$ (*c* = 2% in Methanol).

$\text{CrC}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_9$ (455.4) Ber. Cr 11.42 C 50.12 H 3.76 N 3.08 O 31.62
Gef. Cr 11.66 C 50.30 H 3.95 N 3.21 O 30.80 Mol.-Masse 455 (MS)

7. *Wpc-Leucin-methylester* (7): 2.22 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{WC}(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ ²²⁾ und 1.81 g (10 mmol) Leu-OMe · HCl in 40 ml Äther werden mit 1.3 g (10 mmol) *N*-Äthyldisopropylamin versetzt. Nach 30 min wird wie bei 2a) aufgearbeitet. Gelbe Nadeln aus Äther/Hexan. Ausb. 2.26 g (77%). $[\alpha]_{58}^{20} = -55^\circ$, $[\alpha]_{58}^{20} = -52^\circ$ (*c* = 2% in Methanol).

$\text{WC}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ (557.3) Ber. W 33.00 C 40.95 H 3.44 N 2.51 O 20.10
Gef. W 33.40 C 41.00 H 3.46 N 2.42 O 20.10 Mol.-Masse 557 (MS)

8. *Wpc-Glycin-methylester* (8): 2.22 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{WC}(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ ²²⁾ in 50 ml Äther werden mit 1.26 g (10 mmol) Gly-OMe · HCl und 1.3 g (10 mmol) *N*-Äthyldisopropylamin versetzt. Nach 2 h wird 3 mal mit Wasser ausgeschüttelt, die Ätherphase mit Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und auf Kieselgel chromatographiert. Mit CH_2Cl_2 /Hexan (1 : 5) wird zunächst eine rote Zone eluiert, die verworfen wird. Mit Äther/Hexan (1 : 5) wird anschließend eine gelbe Zone eluiert, aus der nach Abziehen des Lösungsmittels 1.86 g (74%) 8 erhalten werden. Die Kristallisation aus Äther/Hexan (1 : 4) ergibt 1.23 g reines *E*-Isomeres, Schmp. 70–73°C. Die Mutterlauge wird zur Trockene gebracht und mit Hexan verrieben. Es werden 630 mg *E/Z*-Isomerengemisch mit *E/Z* = 1 : 0.8 isoliert, Schmp. 55–60°C.

$\text{WC}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_7$ (501.2) Ber. W 36.70 C 35.95 H 2.21 N 2.80 O 22.35
Gef. W 36.80 C 36.07 H 2.27 N 2.73 O 22.52
Mol.-Masse 501 (MS), bez. auf ¹⁸⁴W

9. *N^a,N^b-Bis(Crnc)-Lysin-methylester* (9): Eine Lösung von 1.25 g (5 mmol) $(\text{CO})_5\text{CrC}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ²³⁾ in 30 ml Äther wird mit 320 mg (2 mmol) Lys-OMe versetzt. Nach 10 h bei +20°C wird eingeengt und auf Kieselgel chromatographiert. Mit CH_2Cl_2 /Hexan (1 : 3) wird das überschüssige $(\text{CO})_5\text{CrC}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ entfernt und anschließend mit Äther/Hexan (1 : 3) eine gelbe Zone isoliert, aus der nach Abziehen des Lösungsmittels und Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan gelbe Nadeln anfallen. Ausb. 860 mg (73%, bez. auf Lys-OMe), Schmp. 100–110°C. $[\alpha]_{58}^{20} = -50^\circ$, $[\alpha]_{58}^{20} = -47^\circ$ (*c* = 1% in Methanol).

$\text{Cr}_2\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (596.4) Ber. Cr 17.44 C 42.29 H 3.38 N 4.70 O 32.19
Gef. Cr 17.59 C 42.30 H 3.41 N 4.81 O 31.95

²²⁾ E. O. Fischer und A. Maasböl, Chem. Ber. 100, 2445 (1967).

10. *N^a,N^c-Bis(Crmc)-Lysin-äthylester* (10): Eine Lösung von 1.25 g (5 mmol) (CO)₅CrC(OCH₃)CH₃²³⁾ in 30 ml Äther wird mit 380 mg (2.07 mmol) Lys-OEt versetzt. Nach 10 h bei +20°C wird wie bei 9. aufgearbeitet. Das zähflüssige gelbe Öl kann nicht zur Kristallisierung gebracht werden. Ausb. 1.05 g (85 %, bez. auf Lys-OEt). $[\alpha]_{578}^{20} = -35^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -34^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol).

Cr₂C₂₂H₂₂N₂O₁₂ (610.5) Ber. Cr 17.04 C 43.29 H 3.63 N 4.59

Gef. Cr 17.02 C 43.41 H 3.67 N 4.58

11. *Crmc-Tryptophan-methylester* (11): Zu 750 mg (3 mmol) (CO)₅CrC(OCH₃)CH₃²³⁾ in 30 ml Äther werden 1.1 g (5 mmol) Trp-OMe gegeben. Nach 1 h bei +20°C wird wie bei 2a) aufgearbeitet. Aus Äther/Hexan gelbe Nadeln, Ausb. 950 mg (73%), Schmp. 88°C. $[\alpha]_{578}^{20} = -179^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -167^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol).

CrC₁₉H₁₆N₂O₇ (436.4) Ber. Cr 11.92 C 52.30 H 3.70 N 6.42 O 25.67

Gef. Cr 11.53 C 52.56 H 3.79 N 6.44 O 25.50 Mol.-Masse 436 (MS)

12. *Crmc-Phenylalanin-methylester* (12): Eine Lösung von 1.25 g (5 mmol) (CO)₅CrC(OCH₃)CH₃²³⁾ in 50 ml Äther wird mit 2.15 g (10 mmol) Phe-OMe · HCl und 1.3 g (10 mmol) *N*-Äthyldiisopropylamin 3 h bei +20°C gerührt. Aufarbeitung wie bei 2a) ergibt aus CH₂Cl₂/Hexan ein hellgelbes Kristallisat. Ausb. 1.19 g (60%), Schmp. 80°C. $[\alpha]_{578}^{20} = -188^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -175^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol).

CrC₁₇H₁₅NO₇ (397.3) Ber. Cr 13.09 C 51.39 H 3.81 N 3.53 O 28.19

Gef. Cr 13.42 C 51.45 H 3.79 N 3.51 O 27.90 Mol.-Masse 397 (MS)

13. *Wmc-Glycin-methylester* (13): Zueiner Lösung von 610 mg (1.6 mmol) (CO)₅WC(OCH₃)CH₃²⁴⁾ in 30 ml Äther werden 542 mg (4.3 mmol) Gly-OMe · HCl und 555 mg (4.3 mmol) *N*-Äthyldiisopropylamin gegeben. Nach 3 h wird wie bei 2a) aufgearbeitet. Aus CH₂Cl₂/Hexan gelbe Nadeln, Ausb. 470 mg (67%), Schmp. 63°C.

WC₁₀H₉NO₇ (439.1) Ber. W 41.89 C 27.35 H 2.07 N 3.19 O 25.51

Gef. W 41.50 C 27.71 H 2.22 N 3.14 O 25.30 Mol.-Masse 439 (MS)

14. *Wmc-Isoleucin-methylester* (14): Eine Lösung von 3.82 g (10 mmol) (CO)₅WC(OCH₃)CH₃²⁴⁾ in 40 ml Äther wird mit 3.64 g (20 mmol) Ile-OMe · HCl und 2.6 g (20 mmol) *N*-Äthyldiisopropylamin versetzt. Nach 2 h wird wie bei 2a) aufgearbeitet. Aus Äther/Hexan gelbe Nadeln, Ausb. 2.9 g (59 %), Schmp. 58 – 59°C. $[\alpha]_{578}^{20} = -31^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -29.5^\circ$ ($c = 2\%$ in Methanol).

WC₁₄H₁₇NO₇ (495.2) Ber. W 37.14 C 33.96 H 3.46 N 2.83 O 22.62

Gef. W 37.30 C 34.06 H 3.49 N 2.75 O 22.85 Mol.-Masse 495 (MS)

15. *Wmc-Histidin-methylester* (15): 2.3 g (10 mmol) His-OMe · 2HCl werden in einer Mischung aus 20 ml Dioxan, 10 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst und mit 1.91 g (5 mmol) (CO)₅WC(OCH₃)CH₃²⁴⁾ und 2.02 g (20 mmol) Triäthylamin versetzt. Nach 2 h werden die organischen Lösungsmittel weitgehend abgezogen, man setzt CH₂Cl₂ zu und extrahiert 3 mal mit Wasser. Die CH₂Cl₂-Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der gelbe Rückstand erstarrt beim Trocknen i. Hochvak. Ausb. 2.01 g (78 %). $[\alpha]_{578}^{25} = -17.5^\circ$, $[\alpha]_{589}^{25} = -14^\circ$ ($c = 2\%$ in Methanol).

WC₁₄H₁₃N₃O₇ (519.2) Ber. W 35.45 C 32.39 H 2.52 N 8.09 O 21.57

Gef. W 35.20 C 32.94 H 2.89 N 7.80 O 21.40 Mol.-Masse 519 (MS)

16. *Crpc-Glycin* (16): Eine Lösung von 1.84 g (5 mmol) Crpc-Gly-OMe (2) in 55 ml Dioxan wird mit 55 ml 0.1 n NaOH 2 h gerührt, mit 55 ml 0.1 n HCl neutralisiert und das Dioxan i. Vak.

²³⁾ R. Aumann und E. O. Fischer, Chem. Ber. **101**, 954 (1968).

²⁴⁾ R. Aumann, Dissertation, Techn. Hochschule München 1967.

abgezogen. Aus der wässr. Phase wird die Substanz mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Gelbes Kristallat aus CH_2Cl_2 /Hexan. Ausb. 1.41 g (79 %, bez. auf 2), Schmp. 106–109 °C.

$\text{CrC}_{14}\text{H}_9\text{NO}_7$ (355.2) Ber. Cr 14.64 C 47.34 H 2.55 N 3.94 O 31.53
Gef. Cr 14.17 C 46.95 H 2.58 N 3.94 O 31.60

17. *Wpc-Glycin* (17): 1.53 g (3.06 mmol) Wpc-Glyc-O-Me (8) in 35 ml Dioxan werden mit 35 ml 0.1 N NaOH 2 h gerührt. Anschließend wird mit 35 ml 0.1 N HCl neutralisiert und wie bei 16. aufgearbeitet. Gelbes Kristallat aus Hexan. Ausb. 1.28 g (86 %, bez. auf 8), Schmp. 113–115 °C (Zers.).

$\text{WC}_{14}\text{H}_9\text{NO}_7$ (487.2) Ber. W 37.75 C 34.52 H 1.86 N 2.88 O 22.99
Gef. W 37.60 C 34.79 H 1.95 N 2.93 O 22.95

18. *Wmc-Isoleucin* (18): Eine Lösung von 2.1 g (4.25 mmol) Wmc-Ile-O-Me (14) in 45 ml Dioxan wird mit 45 ml 0.1 N NaOH 2 h gerührt. Nach Zugabe von 45 ml 0.1 N HCl wird wie bei 16. aufgearbeitet. Gelbes Kristallat aus CH_2Cl_2 /Pentan. Ausb. 1.17 g (57 %, bez. auf 14), Schmp. 112 bis 113 °C.

$\text{WC}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ (481.2) Ber. C 32.45 H 3.14 N 2.91 O 23.28
Gef. C 32.97 H 3.34 N 3.00 O 23.10

19. *Crpc-Glycyl-glycin-methylester* (19): 1.84 g (5.2 mmol) 16 in 40 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C mit 1.2 g (10.4 mmol) HOSU und 1.1 g (5.3 mmol) DCCD versetzt. Nach 30 min wird vom Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat mit 670 mg (5.3 mmol) Glyc-O-Me · HCl und 685 mg (5.3 mmol) *N*-Äthylidiisopropylamin versetzt. Nach 3 h bei 20 °C wird die CH_2Cl_2 -Lösung mit 5 proz. wässr. Citronensäurelösung, Wasser, gesätt. $\text{NaHC}\ddot{\text{O}}_3$ -Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und auf Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9 : 1) chromatographiert. Aus CH_2Cl_2 /Pentan gelbe Nadeln, Ausb. 1.5 g (67 %), Schmp. 105–106 °C.

$\text{CrC}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8$ (426.3) Ber. Cr 12.20 C 47.90 H 3.31 N 6.57
Gef. Cr 12.06 C 48.39 H 3.61 N 6.84 Mol.-Masse 426 (MS)

20. *Crpc-Glycyl-glycyl-prolin-methylester* (20)

a) *Crpc-Glycyl-glycin*: 1.34 g (3.31 mmol) 19 in 35 ml Dioxan werden mit 35 ml 0.1 N NaOH 2 h gerührt. Nach Zugabe von 35 ml 0.1 N HCl wird wie bei 16. aufgearbeitet. Die gelbe Substanz kristallisiert beim Verreiben mit Hexan. Ausb. 1.26 g (98 %), Zers. ab 120 °C.

b) *Umsetzung zum Tripeptid-Derivat*: Eine Lösung von 1.2 g (2.91 mmol) Crpc-Gly-Gly-OH in 25 ml CH_2Cl_2 wird bei 0 °C mit 690 mg (6 mmol) HOSU und 620 mg (3 mmol) DCCD versetzt. Nach 2 h wird vom Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, dann gibt man zum Filtrat 545 mg (3.3 mmol) Pro-O-Me · HCl und 425 mg (3.3 mmol) *N*-Äthylidiisopropylamin zu. Nach 20 h bei 20 °C wird wie bei 19. aufgearbeitet. Gelbe Nadeln aus CH_2Cl_2 /Pentan, Ausb. 970 mg (63 %), Schmp. 82–86 °C (Zers.). $[\alpha]_{D}^{20} = -51^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -48^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol).

$\text{CrC}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$ (523.4) Ber. Cr 9.94 C 50.48 H 4.04 N 8.03 O 27.51
Gef. Cr 9.58 C 51.10 H 4.53 N 7.97 O 26.70

21. *Crpc-Glycyl-glycyl-prolyl-glycin-methylester* (21)

a) *Crpc-Glycyl-glycyl-prolin*: 570 mg (1.09 mmol) 20 in 13 ml Dioxan werden mit 13 ml 0.1 N NaOH 2 h gerührt. Anschließend werden 13 ml 0.1 N HCl zugesetzt, dann arbeitet man wie bei 16. auf. Die gelbe Substanz erstarrt beim Trocknen. Ausb. 450 mg (81 %).

b) *Umsetzung zum Tetrapeptid-Derivat*: 450 mg (0.89 mmol) Crpc-Gly-Gly-Pro-OH in 10 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C mit 210 mg (1.9 mmol) HOSU und 206 mg (1 mmol) DCCD versetzt. Nach 10 min werden 126 mg Glyc-O-Me · HCl (1 mmol) und 130 mg (1 mmol) *N*-Äthylidiisopropylamin zugegeben. Nach 4 h wird wie bei 19. aufgearbeitet. Gelbe Nadeln aus CH_2Cl_2 /Hexan.

Ausb. 440 mg (79 %), Zers. ab 103 °C. $[\alpha]_{578}^{25} = -54^\circ$, $[\alpha]_{589}^{25} = -50^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol). Die Verbindung enthält laut Elementaranalyse im Molverhältnis 1:0.6 CH₂Cl₂, das auch durch Umkristallisieren nicht entfernt werden kann.

CrC₂₄H₂₄N₄O₁₀ · 0.6CH₂Cl₂ (631.7) Ber. Cr 8.23 C 46.78 H 4.02 N 8.87 O 25.33 Cl 6.74
Gef. Cr 8.20 C 47.13 H 4.42 N 8.77 O 24.60 Cl 6.60

22. *Wpc-Glycyl-valin-methylester* (22): 487 mg (1 mmol) Wpc-Gly-OH (17) werden in 15 ml CH₂Cl₂ bei 0 °C mit 230 mg (2 mmol) HOSU und 227 mg (1.1 mmol) DCCD versetzt. Nach 30 min werden 184 mg Val-OMe · HCl (1.1 mmol) und 142 mg (1.1 mmol) *N*-Äthyldiisopropylamin zugegeben. Nach 4 h bei 20 °C wird wie bei 19. aufgearbeitet. Gelbes Kristallisat aus CH₃OH/H₂O. Ausb. 450 mg (75 %), Schmp. 139 – 145 °C (Zcrs.). $[\alpha]_{578}^{20} = -23.3^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -22^\circ$ ($c = 2\%$ in Methanol).

WC₂₀H₂₀N₂O₈ (600.3) Ber. W 30.64 C 40.01 H 3.36 N 4.66 O 21.32
Gef. W 30.40 C 40.11 H 3.50 N 4.62 O 21.30 Mol.-Masse 600 (MS)

23. *Crmc-Phenylalanyl-phenylalanin-methylester* (23)

a) *Crmc-Phenylalanin*: Eine Lösung von 670 mg (1.7 mmol) Crmc-Phe-OMe (12) in 18.5 ml Dioxan wird mit 18.5 ml 0.1 N NaOH 2 h bei 20 °C gerührt. Anschließend werden 18.5 ml 0.1 N HCl zugesetzt, dann arbeitet man wie bei 16. auf. Die gelbe Substanz erstarrt beim Trocknen i. Hochvak., Ausb. 650 mg (99 %).

b) *Umsetzung zum Dipeptid-Derivat*: 650 mg (1.7 mmol) Crmc-Phe-OH in 20 ml CH₂Cl₂ werden bei 0 °C mit 392 mg (3.4 mmol) HOSU und 371 mg (1.8 mmol) DCCD versetzt. Nach 15 min werden 430 mg (2 mmol) Phe-OMe · HCl und 258 mg (2 mmol) *N*-Äthyldiisopropylamin zugegeben. Nach 5 h bei 20 °C wird wie bei 19. aufgearbeitet. Die gelbe Substanz erstarrt beim Trocknen. Ausb. 790 mg (85 %). $[\alpha]_{578}^{25} = -54^\circ$, $[\alpha]_{589}^{25} = -51^\circ$ ($c = 2\%$ in Methanol).

CrC₂₆H₂₄N₂O₈ (544.5) Ber. Cr 9.55 C 57.35 H 4.44 N 5.15 O 23.51
Gef. Cr 9.56 C 57.62 H 4.73 N 5.16 O 23.30 Mol.-Masse 544 (MS)

24. *Wmc-Isoleucyl-phenylalanin-methylester* (24): Eine Lösung von 1.28 g (2.6 mmol) Wmc-Ile-OH (18) wird bei 0 °C mit 620 mg (5.4 mmol) HOSU und 556 mg (2.7 mmol) DCCD versetzt. Nach 10 min werden 645 mg (3 mmol) Phe-OMe · HCl und 387 mg (3 mmol) *N*-Äthyldiisopropylamin zugegeben; nach 4 h bei 20 °C werden weitere 80 mg (0.5 mmol) Phe-OMe zugesetzt. Isolierung wie bei 19. nach 5 h. Gelbe Nadeln aus CH₂Cl₂/Hexan. Ausb. 1.24 g (72 %), Zers. ab 130 °C. $[\alpha]_{578}^{20} = +10.5^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = +9.2^\circ$ ($c = 0.3$ in Methanol).

WC₂₃H₂₆N₂O₈ (642.4) Ber. W 28.63 C 43.00 H 4.08 N 4.36 O 19.93
Gef. W 28.80 C 42.76 H 4.37 N 4.24 O 19.70 Mol.-Masse 642 (MS)

25. *Glycyl-glycyl-proyl-glycin-methylester-trifluoracetat* (25): 30 mg 21 werden in 3 ml TFE 10 min an Luft gerührt. Die TFE wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässr. Phase wird zur Trockene gebracht. Zurück bleibt ein farbloses Kristallisat, das 3 mal aus CH₃OH/Äther umkristallisiert wird. Ausb. 7 mg (30 %). DC: R_F = 0.16 (CH₃OH/H₂O = 9 : 1). Aminosäureanalyse: Gly : Pro = 3.00 : 0.998.

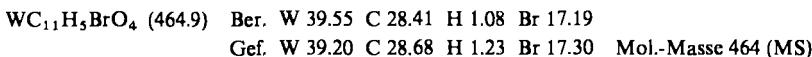
26. *Isoleucyl-phenylalanin-methylester-trifluoracetat* (26): 100 mg 24 werden mit 3 ml TFE 10 min bei 20 °C an Luft gerührt. Aufarbeitung wie unter 25. ergibt 35 mg farblose, ölige Substanz. DC: R_F = 0.71 Hauptfraktion, R_F = 0.54 und 0.36 Nebenfraktionen (n-Butanol/CH₃CO₂H/H₂O = 4 : 1 : 1). Aminosäureanalyse der Hauptfraktion: Ile : Phe = 0.84 : 1.0 (D-allo-Ile < 1 %).

27. *Glycin-methylester-acetat* (27): 360 mg Crpc-Gly-OMe (2) werden in 15 ml 80proz. Essigsäure 30 min auf 80 °C erwärmt. Die grüne Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und mit Äther ausgeschüttelt. Man bringt die wässr. Phase

zur Trockene, nimmt in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Äther}$ (3 : 10) auf, filtriert und zieht vom Filtrat das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird i. Hochvak. bei 100°C Badtemp. sublimiert. Ausb. 108 mg farblose Nadeln (74 %), Schmp. 83°C . DC: $R_F = 0.28$ ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O} = 9 : 1$).



28. *Glycin-hydrobromid (29) und trans-Bromotetracarbonyl(phenylcarbin)wolfram (28)*: 1.0 g (2 mmol) Wpc-Gly-OMe (8) in 6 ml CH_2Cl_2 wird bei -25°C mit 0.4 ml (4.2 mmol) BBr_3 versetzt. Nach 30 min bei -25°C wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$ (1 : 5) extrahiert und die Lösung auf Kieselgel bei -20°C mit CH_2Cl_2 chromatographiert. Die hellgelbe Zone ergibt nach Abzischen des Lösungsmittels und Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$ bei -78°C 195 mg gelbes, kristallines 28 (21 %).



Der in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$ (1 : 5) unlösliche Rückstand wird in Wasser gelöst und im DC auf Gly-OMe · HBr und Gly-OH · HBr untersucht. Hauptfraktion $R_F = 0.27$ (Gly-OH · HBr), mit geringer Intensität $R_F = 0.40$ (Gly-OMe · HBr) (*n*-Butanol/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O} = 3 : 1 : 1$).

[446/75]