

- [176] G. A. Rogers, *Anal. Biochem.* 78, 406 (1977).
 [177] R. A. Bradshaw, G. W. Robinson, G. M. Hess, R. L. Hill, *J. Biol. Chem.* 244, 1755 (1969).
 [178] E. W. Westhead, *Biochemistry* 4, 2139 (1965).
 [179] F. Wold, C. E. Ballou, *J. Biol. Chem.* 227, 313 (1957).
 [180] J. Tsukamoto, T. Yoshinaga, S. Sano, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 67, 294 (1975).
 [181] K. Block in P. D. Boyer: *The Enzymes*. Academic Press, New York 1971, Bd. 5, S. 453.
 [182] W. A. Bridger, L. H. Cohen, *Can. J. Biochem.* 47, 665 (1969).
 [183] P. M. Burton, S. G. Waley, *Biochem. J.* 100, 702 (1966).
 [184] P. M. Burton, S. G. Waley, *Biochem. J.* 104, 3 P (1967).
 [185] R. W. Gracy, E. A. Noltmann, *J. Biol. Chem.* 243, 5410 (1968).
 [186] J. E. D. Dyson, E. A. Noltmann, *J. Biol. Chem.* 243, 1401 (1968).
 [187] G. C. Chatterjee, E. A. Noltmann, *Eur. J. Biochem.* 2, 9 (1967).
 [188] U. P. Schnachery, E. A. Noltmann, *J. Biol. Chem.* 245, 6417 (1970).
 [189] P. Talalay, *Annu. Rev. Biochem.* 34, 347 (1965).
 [190] P. Talalay, A. M. Benson in P. D. Boyer: *The Enzymes*. Academic Press, New York 1972, Bd. 6, S. 595.
 [191] H. Hennecke, A. Böck, *Eur. J. Biochem.* 50, 157 (1974).
 [192] J. Cousineau, E. Meighen, *Biochemistry* 15, 4992 (1976).
 [193] J. Cousineau, E. Meighen, *Can. J. Biochem.* 55, 433 (1977).
 [194] G. Hegyi, G. Premecz, B. Sain, A. Múhlrad, *Eur. J. Biochem.* 44, 7 (1974).
 [195] D. J. Steenkamp, J. C. Schabert, C. Holzapfel, N. P. Ferreira, *Biochim. Biophys. Acta* 358, 126 (1974).
 [196] M. Gassner, D. Stehlik, O. Schrecker, W. Hengstenberg, W. Maurer, H. Rüterjans, *Eur. J. Biochem.* 75, 287 (1977).
 [197] J. P. Collins, J. G. Jones, *Eur. J. Biochem.* 42, 81 (1974).
 [198] P. W. Albroy, B. J. Corbett, A. D. Latimer, *Biochim. Biophys. Acta* 424, 351 (1976).
 [199] M. A. Krysteva, J. Mazurier, G. Spik, J. Montreuil, *FEBS Lett.* 56, 337 (1975).
 [200] W. T. Morgan, U. Müller-Eberhard, *J. Biol. Chem.* 250, 6439 (1975).
 [201] L. Tallandini, B. Salvato, G. Jori, *FEBS Lett.* 54, 283 (1975).
 [202] T. Wielsch, K. E. Falk, *FEBS Lett.* 85, 271 (1978).
 [203] M. Schindler, N. Sharon, J. P. Prieels, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 69, 167 (1976).
 [204] T. B. Rogers, R. A. Gold, R. E. Feeney, *Biochemistry* 16, 2299 (1977).

ZUSCHRIFTEN

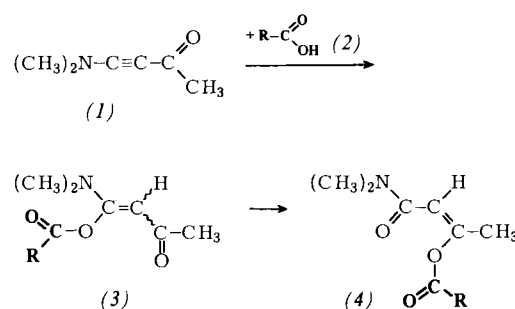
Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorzügliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

4-Dimethylamino-3-buten-2-on als Aktivierungsmittel für Peptidsynthesen^[**]

Von Hans-Joachim Gais^[*]

Die chemoselektive Aktivierung von Carboxygruppen in polyfunktionellen Molekülen gelingt sehr einfach mit 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (1)^[1]. Die dabei anfallenden aktivierten Enolester (4) erwiesen sich als ausgezeichnete Acylüberträger, z. B. bei der Synthese von Thiol- und Selenolestern^[1].

Es schien daher reizvoll, die Verwendbarkeit des Acetylendi-derivats (1) als Aktivierungsmittel für Peptidsynthesen zu prüfen. Wir fanden, daß (1) mit N-Acylaminosäuren (2a-i) oder N-Acylpeptiden (2j-m) in wasserfreien aprotischen Lösungsmitteln bei -60 bis 0°C schnell und nahezu quantitativ zu N-Acylaminosäure- (4a-i) bzw. N-Acylpeptid-(Z)-1-



methyl-2-dimethylcarbamoyl-vinylestern (4j-m) reagiert (Tabelle 1)^[2]. Diese Ester sind in der Regel gut kristallisierende, nicht hydrolyseempfindliche und bis auf (4e) haltbare Verbindungen. Die Primäraddukte (3) entziehen sich selbst bei -60°C dem NMR-spektroskopischen Nachweis^[1].

Tabelle 1. N-Acylaminosäure- (4a-i) und N-Acylpeptid-(Z)-1-methyl-2-dimethylcarbamoyl-vinylester (4j-m).

Aminosäure oder Peptid	Enolester	Ausb. [%] [a]
(2a) Boc-L-Tyr	(4a)	97
(2b) Boc-L-Ser	(4b)	96
(2c) Z-L-Ser	(4c)	97
(2d) Z-L-Hyp	(4d)	98
(2e) Ac-L-Cys	(4e)	92 [b, c]
(2f) Z-L-Gln	(4f)	94
(2g) Boc-L-Asn	(4g)	91
(2h) Z-L-Phe	(4h)	98
(2i) Bz-L-Leu	(4i)	99
(2j) Z-Gly-L-Phe	(4j)	95
(2k) Boc-Gly-L-Pro	(4k)	93
(2l) Z-Gly-L-Met	(4l)	96
(2m) Z-L-Leu-L-Val	(4m)	96

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten reinen Verbindungen.

[b] Wandelt sich bei Raumtemperatur unter Abspaltung von Acetessigsäure-dimethylamid um.

[c] NMR-spektroskopisch bestimmt.

Die chemoselektive Aktivierung der Carboxygruppe in Boc-Tyrosin (2a), Boc-Serin (2b), Z-Hydroxyprolin (2d), Ac-Cystein (2e), Z-Glutamin (2f) und Boc-Asparagin (2g) gelingt glatt; die ungeschützten Seitenkettenfunktionen werden selbst von überschüssigem (1) nicht angegriffen. Bei einem Unterschub an (1) bildet sich kein Carbonsäureanhydrid.

[*] Dr. H.-J. Gais
 Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
 Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

[**] Teilweise vorgetragen auf der Chemiedozententagung in Berlin (5. April 1978).

Die aktivierten Ester (4) liefern sowohl mit Aminosäureestern als auch mit Aminosäureester-hydrogenchloriden/Triethylamin bei -10 bis 0°C innerhalb weniger Stunden die *N*-Acylpeptidester (5)^[3] in sehr hohen Ausbeuten^[2] (Tabelle 2).

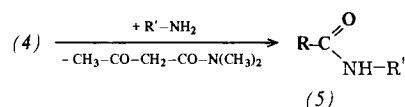


Tabelle 2. *N*-Acyl-di- (5*a*–*i*) und *N*-Acyltri-peptidester (5*j*–*n*).

Enol- ester	Peptidester [a]	Ausb. [%] [b]
(4 <i>a</i>)	(5 <i>a</i>) Boc-L-Tyr[Gly-OEt	97
(4 <i>b</i>)	(5 <i>b</i>) Boc-L-Ser[Gly-OEt	97
(4 <i>d</i>)	(5 <i>c</i>) Z-L-Hyp[Gly-OEt	94
(4 <i>d</i>)	(5 <i>d</i>) Z-L-Hyp[L-Leu-OMe	96
(4 <i>e</i>)	(5 <i>e</i>) Ac-L-Cys[Gly-OEt	87
(4 <i>e</i>)	(5 <i>f</i>) Ac-L-Cys[L-Leu-OMe	93
(4 <i>f</i>)	(5 <i>g</i>) Z-L-Gln[L-Leu-OMe	93
(4 <i>g</i>)	(5 <i>h</i>) Boc-L-Asn[L-Leu-OMe	91
(4 <i>i</i>)	(5 <i>i</i>) Bz-L-Leu[Gly-OEt	95
(4 <i>j</i>)	(5 <i>j</i>) Z-Gly-L-Phe[Gly-OEt	97
(4 <i>k</i>)	(5 <i>k</i>) Boc-Gly-L-Pro[L-Leu-OMe	96
(4 <i>l</i>)	(5 <i>l</i>) Z-Gly-L-Met[Gly-OEt	97
(4 <i>m</i>)	(5 <i>m</i>) Z-L-Leu-L-Val[Gly-OEt	95
(4 <i>m</i>)	(5 <i>n</i>) Z-L-Leu-L-Val[L-Leu-OMe	98

[a] Die neu geknüpfte Peptidbindung ist durch einen senkrechten Strich markiert.

[b] Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten reinen Verbindungen.

Die Rohprodukte sind in den meisten Fällen kristallin und schon analysenrein. Besondere Erwähnung verdient die problemlose Synthese der Peptide (5) aus den Aminosäuren (2) mit ungeschützten Seitenkettenfunktionen. Das neben (5) entstehende Acetessigsäuredimethylamid ist sehr gut löslich in Wasser, Tetrachlorkohlenstoff und Ether und somit von hydrophoben und hydrophilen Produkten leicht abzutrennen. Die Synthese von (5) aus (2) kann auch als Eintropfreaktion durchgeführt werden.

Besondere Bedeutung kommt der racemisierungsfreien Herstellung der Amidbindung zu. Bei der Darstellung des Enol-esters aus Hippursäure und (1) wird IR-spektroskopisch (Woodward-Test^[4]) keine Azlactonbildung beobachtet, die man allgemein für die Racemisierung verantwortlich macht^[5]. In Übereinstimmung damit zeigt der sehr empfindliche Young-Test^[6] mit der Modifizierung nach Anderson^[7], daß bei der Synthese von (5*i*) aus (4*i*) und Glycinethylester-hydrogenchlorid/Triethylamin keine Racemisierung stattfindet. (5*j*) wird laut Anderson-Test^[8] ebenfalls ohne Racemisierung gebildet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

N-Benzoyloxycarbonyl-L-serin-(Z)-1-methyl-2-dimethylcarbamoyl-vinylester (4*c*): Zur Lösung von 1.12 g (10.1 mmol) (1) in 30 ml wasserfreiem THF wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren bei -30°C eine Lösung von 2.39 g (10.0 mmol) (2*c*) in 50 ml wasserfreiem THF getropft. Nach 30 min bei -30°C läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und engt im Vakuum ein. Umkristallisation des kristallinen Rückstandes aus Essigester/*n*-Hexan ergibt 3.39 g (97 %) (4*c*), farblose Kristalle, $\text{Fp}=109$ bis 110°C , $[\alpha]_D^{25} = -99.7^{\circ}$ (2, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO, δ rel. TMS int.): 1.94 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.95 (t, $J=7$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.00 (q, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.48 (m, 1H).

N-Benzoyl-L-leucyl-glycin-ethylester (5*i*): Zur Lösung von 1.12 g (10.1 mmol) (1) in 30 ml wasserfreiem THF wird unter

Feuchtigkeitsausschluß und Rühren bei -30°C eine Lösung von 2.35 g (10.0 mmol) (2*i*) [$\text{Fp}=103.5$ bis 105°C , $[\alpha]_D^{25} = -7.0^{\circ}$ (2.6, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)] in 50 ml wasserfreiem THF getropft. Nach 30 min bei -30°C läßt man auf 0°C erwärmen, versetzt mit 1.53 g (11.0 mmol) Glycinethylester-hydrogenchlorid sowie 1.53 ml (11.0 mmol) wasserfreiem Triethylamin, rührt 12 h bei Raumtemperatur und engt im Vakuum ein. Nach Zugabe von 100 ml Essigester wird mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 1 N Salzsäure und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3.04 g (95 %) (5*i*), farblose Kristalle, $\text{Fp}=155.5$ bis 156.5°C , $[\alpha]_D^{25} = -33.7^{\circ}$ (3, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) (-33.5° ^[7]).

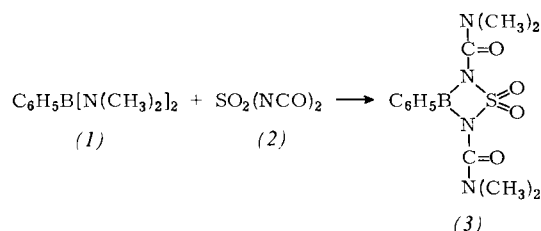
Eingegangen am 9. Mai 1978 [Z 1]

- [1] H.-J. Gais, T. Lied, Angew. Chem. 90, 283 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 267 (1978); zit. Lit.
- [2] Alle Verbindungen mit Ausnahme von (4*e*) ergaben korrekte Elementaranalysen. IR- und NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen im Einklang.
- [3] Vgl. dazu Peptidsynthesen mit Isoxazolium-Salzen: R. B. Woodward, R. A. Olofson, H. Mayer, Tetrahedron Suppl. 8, 321 (1966); R. B. Woodward, D. J. Woodman, J. Org. Chem. 34, 2742 (1969); D. J. Woodman, A. I. Davidson, ibid. 35, 83 (1970).
- [4] R. A. Olofson, Y. L. Marino, Tetrahedron 26, 1779 (1970); zit. Lit.
- [5] M. Goodman, L. Levine, J. Am. Chem. Soc. 87, 3028 (1965); M. W. Williams, G. T. Young, J. Chem. Soc. 1964, 3701.
- [6] M. W. Williams, G. T. Young, J. Chem. Soc. 1963, 881.
- [7] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 88, 1338 (1966); 89, 5012 (1967).
- [8] G. W. Anderson, F. M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 80, 2902 (1958).

2,4-Bis(dimethylcarbamoyl)-1,1-dioxo-3-phenyl-1 λ^6 ,2,4,3-thiadiazaboretidin: Ein BN_2S -Ring durch „Einschiebungsreaktion“ von Sulfonyldiisocyanat^[**]

Von Herbert W. Roesky und Sushil K. Mehrotra^[*]

Viergliedrige Bor-Stickstoff-Heterocyclen sind seit langem bekannt^[1,2], doch wurden bisher keine Verbindungen mit Schwefel im Ring beschrieben^[3]. Bei der Untersuchung von Schwefel-Stickstoff-Verbindungen interessierte uns die Kombination der elektronenreichen mit elektronenarmen Elementen, um weitere Information über die Bindungsverhältnisse in solchen Systemen zu erhalten. Durch Umsetzung von Bis(dimethylamino)phenylboran (1) mit Sulfonyldiisocyanat (2) ist uns jetzt die Synthese des Thiadiazaboretidins (3) in quantitativer Ausbeute gelungen.



Das als amorpher, weißer, hydrolyseempfindlicher Festkörper isolierte Produkt (3) ist in Benzol löslich. Im Massenspektrum (70 eV) findet man das Molekülion von (3) bei $m/e=324$ (31 % rel. Int.) und als Basispeak $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}^+$ bei $m/e=72$ (100 %). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt für die Methylprotonen das erwartete Singulett bei $\delta=3.52$, für die Phenylprotonen ein Multiplett bei $\delta=7.84$ (TMS ext.). Die Absorptionen bei

[*] Prof. Dr. H. W. Roesky, Dr. S. K. Mehrotra [*]
Anorganisch-chemisches Institut I der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[*] Alexander-von-Humboldt-Stipendiat.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.