

Rückfluß gekocht. Aus dem Filtrat von dem in meist quantitativer Ausbeute entstandenen elementaren Tellur wurde das *Diaryltellurdihalogenid* mit Petroläther (60–70°) gefällt. Die halogenfreie Verbindung wurde durch Einengen des Filtrats isoliert. War Zimtsäure oder Fumarsäure entstanden, welche in Petroläther unlöslich sind, so wurden diese von der Tellurverbindung mit Äthanol getrennt.

Thermische Zersetzung der Diarylditelluride: Die Verbindungen Ia und Ib wurden nach 4stdg. Kochen in Xylol (Sdp. 137–140°) aus dem Verdampfungsrückstand unverändert wiedergewonnen. Bei trockenem Erhitzen begannen die Ditelluride von 250° ab in Telluride und elementares Tellur zu zerfallen, mit guten Ausbeuten jedoch erst von 300° ab.

Charakterisierung der Diaryltellurdihalogenide: Proben der 4,4'-Dimethoxy- und 4,4'-Diäthoxy-diphenyltellurdihalogenide wurden mit einem Überschuß an Natriumhydrogensulfid bei 95–100° reduziert. Die als farblose Öle entstandenen Telluride erstarrten beim Abkühlen.

4,4'-Dimethoxy-diphenyltellurid bildet aus Äthanol farblose Tafeln vom Schmp. 52–53° (Lit.⁹⁾: 56–57°. Bei der Einwirkung von Sulfurylchlorid in Tetrachlorkohlenstoff entsteht *4,4'-Dimethoxy-diphenyltellurdichlorid*: Farblose Prismen aus Benzol und Petroläther (50–70°), Schmp. 182–184° (Lit.⁹⁾: 183–184°.



4,4'-Diäthoxy-diphenyltellurid bildet aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 63–64° (Lit.⁷⁾: 64°. Mit überschüss. Sulfurylchlorid in Tetrachlorkohlenstoff entsteht *4,4'-Diäthoxy-diphenyltellurdichlorid*: Farblose Nadeln aus Benzol und Petroläther (50–70°), Schmp. 110–111° (Lit.⁷⁾: 108°.



GÜNTER LOSSE und ECKHARD DEMUTH

Diphenylketen als Reagens zur Knüpfung von Peptidbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 5. Dezember 1960)

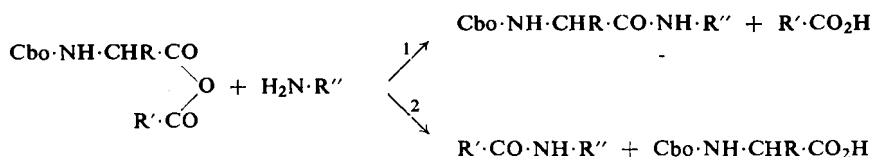
Diphenylketen addiert sich in Gegenwart tertiärer Amine an Carbobenzoyl-aminosäuren unter Bildung gemischter Anhydride, deren Aminolyse durch Aminosäuren auf Grund eines sterischen Hinderungseffektes an der Diphenylacetylgruppe bevorzugt und in guter Ausbeute zu Peptiden von hohem Reinheitsgrad führt. Die optische Aktivität der Bausteine bleibt dabei erhalten.

Wie TH. WIELAND, W. KERN und R. SEHRING¹⁾ nachwiesen, lassen sich gemischte Anhydride aus N-geschützten Aminosäuren und aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren mit Aminosäureestern leicht zu N-geschützten Peptidestern umsetzen.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **569**, 117 [1950].

Die gemischten Anhydride sind dabei aus N-geschützten Aminosäuren und Säurechloriden in Gegenwart geeigneter Basen leicht zugänglich^{1,2)}.

Prinzipiell kann die Aminolyse dieser Anhydride in zwei Richtungen erfolgen, unter denen jedoch nur Weg 1 zum gewünschten Peptidderivat führt:



Untersuchungen über den Struktureinfluß der anhydridbildenden Hilfssäure $\text{R}'\text{CO}_2\text{H}$ auf das Verhältnis der beiden Konkurrenzreaktionen 1 und 2 zeigten nun, daß zwei Faktoren für die Reaktionsrichtung bestimmend sind.

Als einen Faktor erkannten TH. WIELAND und D. STIMMING³⁾ die relative Elektropositivität der beiden Carboxylkohlenstoffatome, wonach der nucleophile Aminostickstoff jeweils mit dem stärker positivierten der beiden C-Atome bevorzugt reagiert. Der zweite, für die Spaltung gemischter Anhydride maßgebende Effekt besteht nach J. R. VAUGHAN und R. L. OSATO⁴⁾ in einer sterischen Hinderung an der anhydridbildenden Säurekomponente. Raumerfüllende, gespreizte Reste R' in der als Hilfsmittel verwendeten Säure erschweren die Annäherung der Base und damit die Aminolyse der Acyl-Sauerstoff-Bindung $\text{R}'\text{CO}-\text{O}$, wodurch Reaktionsweg 1 indirekt begünstigt wird.

In Ergänzung dieser Untersuchungen⁴⁾ mit rein aliphatischen Carbonsäuren haben wir den sterischen Hinderungseffekt an gemischten Anhydriden zwischen Cbo-Aminosäuren und phenylsubstituierten Essigsäuren bei der Aminolyse mit Anilin studiert. Es ließ sich eine deutliche Verschiebung der Spaltung zugunsten des Cbo-Aminosäureamides mit steigender Raumerfüllung, d. h. steigendem Substitutionsgrad der verwendeten Essigsäure beobachten (s. folgende Tabelle).

Ausbeuten an Cbo-Glycin-anilid

Anhydridbildende Säurekomponente	a)		b)		c)	
	Phenylelessigsäure Ausb. %	Schmp.	Diphenylelessigsäure Ausb. %	Schmp.	Triphenylelessigsäure Ausb. %	Schmp.
Rohprodukt	61.0	136–143°	87.0	134–143°	77.5	134–140°
Umkrist. aus verd. Methanol	49.3	143–145°	68.0	143–145°	59.8	143–144°

Die gemischten Anhydride wurden hierbei auf dem üblichen Wege^{1,2)} dargestellt.

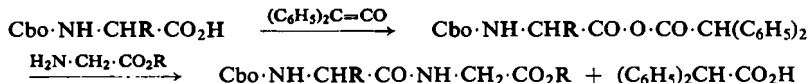
Da sich diese Verbindungen auch glatt durch Addition von Carbonsäuren an Ketene bilden, lag es nach diesen Vorversuchen nahe, das relativ leicht herstellbare

²⁾ TH. WIELAND und R. SEHRING, Liebigs Ann. Chem. **569**, 122 [1950].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **579**, 97 [1953].

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 5553 [1951].

und gut haltbare Diphenylketen zur Herstellung der Peptidbindung im Sinne folgender Umsetzung heranzuziehen:



Die Umsetzung mit Cbo-Glycin in absol. Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur führte jedoch zu Cbo-Glycin-anhydrid, offenbar durch Disproportionierung des intermediär auftretenden gemischten Anhydrids.

Cbo-Glycin-anhydrid lieferte mit primären Basen unter Freisetzung von 1 Mol. Cbo-Glycin die entsprechenden Cbo-Glycin-amide.

Erfolgreich verläuft die Umsetzung zwischen Cbo-Aminosäuren und Diphenylketen in Gegenwart katalytischer Mengen tertiärer Basen⁵⁾. Die Reaktion ist in wenigen Augenblicken beendet. Zusatz von primären Aminen oder Aminosäureestern zur Reaktionslösung führt in guter Ausbeute und hoher Reinheit direkt zu den Cbo-Aminosäureamiden bzw. Cbo-Dipeptidestern.

Zur Ermittlung der günstigsten Reaktionsbedingungen haben wir Versuche mit Cbo-Aminosäuren, Diphenylketen und Aminosäureestern oder den -ester-hydrochloriden bzw. den Na-Salzen der freien Aminosäuren in verschiedenen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Temperaturen ausgeführt. Die günstigsten Ausbeuten (bis zu 60% d. Th.) an reinem Dipeptidderivat erzielt man durch Umsetzung von Cbo-Aminosäuren mit freien Aminosäureestern bei -15° in absol. Tetrahydrofuran.

Bei der Synthese von optisch aktiven Peptidderivaten nach dieser Methode ließ sich eine Beeinträchtigung der optischen Aktivität der Aminosäurebausteine nicht nachweisen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

Darstellung der Ausgangsstoffe: Phenylacetylchlorid (Sdp.₁₅ 101–102°)⁶⁾, Diphenylacetylchlorid (Schmp. 56°)⁷⁾ und Triphenylacetylchlorid (Schmp. 127–128°, Zers.)⁸⁾ wurden aus der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid dargestellt.

Diphenylketen stellten wir aus Diphenylchloracetylchlorid⁹⁾ und Zinkstaub in Äther nach H. STAUDINGER¹⁰⁾ dar. Sdp.₁₅ 152–153°.

Die Aminosäureester-hydrochloride wurden nach E. FISCHER¹¹⁾ gewonnen: Glycin-äthylester-hydrochlorid: Schmp. 144°; L-Phenylalanin-äthylester-hydrochlorid: Schmp. 155–156°; $[\alpha]_D^{20}$: -7.3° ($c = 3.9$, in Wasser).

Die freien Ester ließen sich hieraus mit äther. Ammoniak¹²⁾ gewinnen.

5) Vgl. H. PRACEJUS, Liebigs Ann. Chem. 634, 9 [1960].

6) H. MEYER, Mh. Chem. 22, 415 [1901].

7) H. STAUDINGER, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 1619 [1911].

8) L. W. JONES und CH. D. HURD, J. Amer. chem. Soc. 43, 2438 [1921].

9) J. H. BILLMAN und P. H. HIDY, J. Amer. chem. Soc. 65, 760 [1943].

10) Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 1735 [1905].

11) Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 433 [1901].

12) J. F. VOZZA und S. M. MCELVAIN, J. Amer. chem. Soc. 71, 896 [1949].

Carbobenzoychlorid und die Cbo-Aminosäuren wurden nach A. C. FARTHING¹³⁾ dargestellt.

Cbo-Glycin: Schmp. 121°¹³⁾; Cbo-L-Phenylalanin¹⁴⁾: Schmp. 121–124°; $[\alpha]_D^{20}$: +11.0° ($c = 5.0$, in Eisessig); Cbo-L-Leucin¹⁵⁾: $[\alpha]_D^{20}$: –16.4° ($c = 1.83$, in Äthanol).

Bildung von Cbo-Glycin-anilid aus den gemischten Anhydriden zwischen Cbo-Glycin und phenylierten Essigsäuren mit Anilin (s. Tab. S. 1763).

a) 3.14 g (0.015 Mol) *Cbo-Glycin* werden in 30 ccm absol. Toluol und 1.52 g (0.015 Mol) absol. Triäthylamin gelöst. Diese Lösung wird auf 0° gekühlt und 2.32 g (0.015 Mol) *Phenylacetylchlorid* zugegeben. Nach 2 Stdn. wird mit 1.40 ccm (0.015 Mol) *Anilin* versetzt und über Nacht bei etwa +10° stengelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, dann nacheinander mit Wasser, verd. Natronlauge und verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet⁴⁾ und aus verd. Methanol umkristallisiert.

Entsprechend werden b) 3.14 g (0.015 Mol) *Cbo-Glycin*, 1.52 g (0.015 Mol) Triäthylamin, 3.48 g (0.015 Mol) *Diphenylacetylchlorid* und 1.40 ccm (0.015 Mol) *Anilin* bzw. c) 2.09 g *Cbo-Glycin*, 1.01 g Triäthylamin, 3.07 g *Triphenylacetylchlorid* und 0.93 ccm *Anilin* (je 0.01 Mol) umgesetzt und aufgearbeitet.

Cbo-Glycin-anhydrid: Versetzt man die Lösung von 4.18 g *Cbo-Glycin* in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 3.46 ccm *Diphenylketen*, so hellt sich die Farbe unter Erwärmung auf und ist nach etwa 10 Stdn. vollständig verschwunden. Die Lösung mit dem auskristallisierten Produkt wird unter 0° abgekühlt, das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit wenig Tetrahydrofuran gewaschen. Ausb. 2.9 g (72.5% d. Th.). Schmp. 119–120° (aus Essigester).

$C_{20}H_{20}N_2O_7$ (400.2) Ber. C 60.02 H 4.99 N 6.99 Gef. C 59.86 H 5.13 N 7.22

Aninolyse von Cbo-Glycin-anhydrid: 2.0 g (0.005 Mol) *Cbo-Glycin-anhydrid* werden mit 5 ccm *Anilin* vermischt, wobei starke Erwärmung eintritt. Man versetzt mit verd. Salzsäure und Essigester. Die Salzsäurephase mit dem gelösten überschüss. Anilin verwirft man, die Essigesterphase wird mit $NaHCO_3$ -Lösung, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und das Anilid mit Petroläther gefällt. Ausb. 1.3 g (91.5% d. Th.) *Cbo-Glycin-anilid*, Schmp. 146–146.5°.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.3) Ber. C 67.58 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.33 H 5.60 N 9.98

Aus dem Hydrogencarbonatauszug lassen sich 0.5 g Carbobenzoyglycin vom Schmp. 120–121° isolieren.

Peptidsynthesen mit Diphenylketen

Cbo-Glycin-anilid: 2.09 g (0.01 Mol) *Cbo-Glycin* werden in 7 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und auf –15° abgekühlt. Dazu gibt man etwa 1 Mol-% absol. Triäthylamin und 1.73 ccm (0.01 Mol) *Diphenylketen*. Nach 30 Sek. ist die Reaktion beendet. Nun werden 0.93 ccm (0.01 Mol) *Anilin* hinzugefügt, die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und so noch 2–3 Stdn. stengelassen. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans i. Vak. nimmt man den Rückstand in trockenem Essigester auf und schüttelt die Lösung mit $NaHCO_3$ -Lösung, verd. Salzsäure und Wasser. Nach dem Trocknen der Esterlösung mit Na_2SO_4 wird das Anilid mittels Petroläthers ausgefällt. Ausb. 1.81 g (63.7% d. Th.). Schmp. 145.5–146.5°.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.3) Ber. C 67.58 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.87 H 5.68 N 9.87

Aus dem Hydrogencarbonatauszug läßt sich durch Ansäuern die freigesetzte Diphenyl-essigsäure isolieren. Schmp. 146–147°.

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 1950, 3213.

¹⁴⁾ C. S. SMITH und A. E. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 63, 2605 [1941].

¹⁵⁾ M. BERGMANN, L. ZERVAS und J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry 115, 593 [1936].

*Cbo-L-Phenylalanyl-glycin-äthylester*¹⁶⁾: Die auf -15° gekühlte Lösung von 2.99 g (0.01 Mol) *Cbo-L-Phenylalanin* in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran wird mit 1.73 ccm (0.01 Mol) *Diphenylketen*, 1 Mol-% Triäthylamin und nach etwa 1 Min. mit 1 ccm (0.01 Mol) *Glycin-äthylester* versetzt. Nach 2–3 Stdn. arbeitet man auf, wie oben beschrieben. Ausb. 2.3 g (60% d. Th.). Schmp. 109.5–110.5° (aus Essigester/Petroläther); $[\alpha]_D^{20}$: -16.3° ($c = 2.0$, in Äthanol).

$C_{21}H_{24}N_2O_5$ (384.4) Ber. C 65.64 H 6.29 N 7.29 Gef. C 65.03 H 6.41 N 7.22

Cbo-L-Phenylalanyl-L-phenylalanin-äthylester wird ebenso nach dem gleichen Ansatz mit 1.82 ccm *L-Phenylalanin-äthylester* erhalten. Ausb. 2.7 g (57% d. Th.). Schmp. 134.5–136° (aus Essigester/Petroläther); $[\alpha]_D^{21}$: -10.6° ($c = 1.8$, in Äthanol).

$C_{28}H_{30}N_2O_5$ (474.5) Ber. C 70.86 H 6.36 N 5.90 Gef. C 70.80 H 6.35 N 5.84

*Cbo-L-Leucyl-L-phenylalanin-äthylester*¹⁷⁾ wird wie oben aus 2.13 g *Cbo-L-Leucin*, 1.39 ccm *Diphenylketen*, 1.46 ccm *L-Phenylalanin-äthylester* (je 0.0084 Mol) bei Gegenwart von Triäthylamin in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran bei -15° gewonnen. Ausb. 2.1 g (59.4% d. Th.). Schmp. 94.5–96° (aus Essigester/Petroläther bei -10°); $[\alpha]_D^{18}$: -22.5° ($c = 1.0$, in Äthanol).

$C_{25}H_{32}N_2O_5$ (440.5) Ber. N 6.36 Gef. N 6.28

Cbo-L-Phenylalanyl-glycin-äthylester: Analog aus 2.99 g (0.01 Mol) *Cbo-L-Phenylalanin* in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran, Triäthylamin, 1.73 ccm (0.01 Mol) *Diphenylketen* und einer Suspension von 1.4 g (0.01 Mol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* in 20 ccm Tetrahydrofuran und 2.8 ccm (0.02 Mol) Triäthylamin. Man rührt etwa 45 Min. bei Raumtemperatur. Ausb. 1.4 g (36.5% d. Th.). Schmp. 108–109° (aus Essigester/Petroläther); $[\alpha]_D^{20}$: -15.6° ($c = 2.0$, in Äthanol).

$C_{21}H_{24}N_2O_5$ (384.4) Ber. N 7.29 Gef. N 7.41

*Cbo-Glycyl-DL-alanin*¹⁸⁾: Analog aus 2.09 g (0.01 Mol) *Cbo-Glycin* in 7 ccm absol. Tetrahydrofuran, 1 Mol-% Triäthylamin, 1.73 ccm (0.01 Mol) *Diphenylketen*. Nach etwa 1 Min. setzt man unter Rühren eine Lösung von 0.89 g (0.01 Mol) *DL-Alanin* in 15 ccm 1 *n* NaOH zu. Nach etwa 30 Min. wird ausgeäthert, unter Eiskühlung die wäßrige Phase mit verd. Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene krist. Produkt abgesaugt, getrocknet und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.3 g (46.5% d. Th.). Schmp. 182–183.5° (aus verd. Methanol).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$ (230.3) Ber. C 55.70 H 5.78 N 10.00 Gef. C 55.57 H 5.50 N 10.36

*Cbo-Glycyl-L-alanin*¹⁹⁾ wird entsprechend wie *Cbo-Glycyl-DL-alanin* gewonnen. Ausb. 1.25 g (45% d. Th.). Schmp. 182–184° (aus verd. Methanol); $[\alpha]_D^{21}$: -10.0° ($c = 0.5$, in Äthanol).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$ (280.5) Ber. C 55.70 H 5.78 N 10.00 Gef. C 55.41 H 6.03 N 10.04

*Cbo-L-Phenylalanyl-glycin*²⁰⁾ wird wie oben aus 2.99 g *Cbo-L-Phenylalanin*, 1.73 g *Diphenylketen* und 0.75 g *Glycin* in Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin erhalten. Ausb. 1.1 g (31% d. Th.). Schmp. 152–153° (aus verd. Methanol); $[\alpha]_D^{18}$: -9.8° ($c = 1.5$, in Eisessig).

$C_{19}H_{20}N_2O_5$ (356.4) Ber. N 7.86 Gef. N 7.97

¹⁶⁾ G. W. ANDERSON und R. W. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5307 [1952].

¹⁷⁾ E. L. SMITH, D. H. SPACKMAN und W. J. POLGLASE, J. biol. Chemistry **199**, 801 [1952].

¹⁸⁾ ST. GOLDSCHMIDT und M. WICK, Liebigs Ann. Chem. **575**, 217 [1952].

¹⁹⁾ E. ABDERHALDEN und A. NEUMANN, Fermentforschung **14**, 133 [1934].

²⁰⁾ D. W. CLAYTON, J. A. FARRINGTON, G. W. KENNER und J. M. TURNER, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1398.