

Leonidas Zervas, Iphigenia Photaki und Iphigenia Phocas

Notiz über *S*-Trityl-L-cystein

Aus dem Laboratorium für Organische Chemie der Universität Athen

(Eingegangen am 5. April 1968)

Bei der Einbeziehung des Cysteins in eine Peptidbindung wird oft *S*-Trityl-L-cystein als Ausgangsmaterial verwendet, das nachträglich enttrityliert wird. Bei unseren Peptidsynthesen wurde die *S*-Tritylgruppe in der Regel durch Quecksilberchlorid, Silbernitrat oder durch 0.2*n* HBr in Eisessig bei Raumtemperatur entfernt^{1,2)}. Wir haben ferner auf Grund von jodometrischen Bestimmungen festgestellt, daß Trifluoressigsäure die *S*-Tritylgruppe abspaltet und Tritylcystein in Cystein überführt^{1a)}, was allerdings von König, Geiger und Siedel³⁾ in einer vor kurzem erschienenen Arbeit bestritten wird. Diese Autoren gehen von der Annahme aus, daß *S*-Trityl-cystein ähnlich dem Phenyltritylthioäther⁴⁾ von Jod angegriffen werden dürfte und glauben, daß bei unseren Bestimmungen die Spaltung der *S*-Tritylbindung durch Jod eine hohe Spaltungsrate durch Trifluoressigsäure vorgetäuscht hat. Demgegenüber möchten wir folgendes bemerken:

S-Trityl-cystein wird tatsächlich von Trifluoressigsäure angegriffen und in Cystein übergeführt. So wurde z. B. die Lösung von 0.726 g (2 mMol) *S*-Trityl-cystein und 0.4 g Phenol in 3.5 ccm Trifluoressigsäure 15 Min. bei Raumtemperatur oder bei 70° aufbewahrt und anschließend das Ganze mit einer wäßrigen Lösung von 10 g krist. Natriumacetat (oder mit reinem Wasser) versetzt, mit peroxidfreiem Äther schnell zweimal ausgeschüttelt und die Ätherschicht mit wenig Wasser gewaschen, so daß das Volumen der vereinigten wäßrigen Auszüge nicht über 40 ccm betrug^{1b)}. In einer Hälfte des wäßrigen Auszuges, der praktisch frei von ungespaltenem *S*-Trityl-cystein war⁵⁾, wurde der Cysteingehalt durch zwei verschiedene Methoden, nämlich durch Titration mit 0.1*n* Jodlösung und durch die kolorimetrische Methode von Ellman⁶⁾, quantitativ bestimmt und dabei Werte erhalten, die 70–75% des zu erwartenden Cysteins entsprachen. Die andere Hälfte des wäßrigen Auszuges wurde wie üblich mit Luft bei pH 8.5 oxidiert und L-Cystin ($[\alpha]_D^{25}$: -211° ($c = 1$, in *n* HCl)) nach dem Waschen mit Äthanol in einer Ausbeute von etwa 60% erhalten.

Der Zusatz von Phenol hat praktisch keinen Einfluß auf die Abspaltungsrate, während Entfernung der überschüssigen Trifluoressigsäure im Vakuum vor der Extraktion mit Wasser oder Natriumacetatlösung, wie dies König, Geiger und Siedel³⁾ durchweg getan haben, ein starkes Absinken der Spaltungsrate, z. B. bis auf 10%, zur Folge hat. Anscheinend wird durch das Verdampfen eine *S*-Retritylierung begünstigt. Allerdings hatten wir früher^{1a)} versehentlich

1) a) L. Zervas und I. Photaki, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3887 (1962); 1b) L. Zervas, I. Photaki und N. Ghelis, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1339 (1963).

2) L. Zervas, I. Photaki, C. Yovanidis, J. Taylor, I. Phocas und V. Bardakos, Proc. 7th Europ. Peptid Symp. 1966 (Noordwijk, The Netherlands), S. 28, North Holland Publishing Co., Amsterdam 1967.

3) W. König, R. Geiger und W. Siedel, Chem. Ber. **101**, 681 (1968).

4) D. S. Tarbell und D. P. Harnisch, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1862 (1952).

5) Unverändertes *S*-Trityl-cystein befindet sich im Ätherextrakt, wahrscheinlich in Form seines trifluoressigsäuren bzw. essigsäuren Salzes und scheidet sich nach einiger Zeit aus, besonders schnell bei Zusatz von überschüssiger konz. Natriumacetatlösung.

6) G. Ellman, Arch. Biochem. Biophysics **82**, 70 (1959).

nicht erwähnt, daß bei Enttritylierung von Tritylcystein die Trifluoressigsäure nicht durch Verdampfen entfernt werden soll. Im Gegensatz dazu wird die Abspaltungsrate der Benzhydrylgruppe von *S*-Diphenylmethyl-L-cystein mit Trifluoressigsäure durch die Entfernung der Trifluoressigsäure im Vakuum praktisch nicht beeinflußt^{1a)}.

Wenn nicht *S*-Trityl-cystein, sondern Peptide dieser *S*-geschützten Aminosäure mit Trifluoressigsäure behandelt werden, so sind die oben angegebenen Spaltungsraten geringer²⁾, etwa 50% d. Th. Auch in diesen Fällen darf die Trifluoressigsäure nicht durch Verdampfung entfernt werden.

[146/68]
