

use of FICK's equations in the treatment of diffusion processes has in many instances only an empirical basis.

The description of simultaneous inter- and intra-phase mass transport cannot be achieved using purely thermodynamic arguments, but requires the assistance of stochastic methods. The essential difference between the continuous and the discontinuous formalisms as a description of mass transfer in dyeing systems is discussed, and it is shown that the thermodynamic forces and flows in the two formalisms differ essentially in their character.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Zentrale für Applikationstechnik

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. MILIĆEVIĆ & R. MCGREGOR, *Helv.* **49**, 1302 (1966).
- [2] Vgl. S. R. DEGROOT & P. MAZUR, *Nonequilibrium Thermodynamics*, North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1962.
- [3] D. G. MILLER, *Chem. Reviews* **60**, 15 (1960); *J. phys. Chemistry* **69**, 3374 (1965).
- [4] B. MILIĆEVIĆ & R. MCGREGOR (in Vorbereitung).
- [5] Vgl. z. B. A. J. KOVACS, *Fortschr. Hochpolymer Forsch.* **3**, 394 (1963).
- [6] Vgl. z. B. P. G. SHEWMON, *Diffusion in Solids*, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York 1963.
- [7] H. L. FRISCH, *J. chem. Physics* **41**, 3679 (1964).
- [8] G. REHAGE, *Kolloid-Z.* **194**, 16 (1964).
- [9] Vgl. D. D. FITTS, *Nonequilibrium Thermodynamics*, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York 1962.
- [10] D. T. J. HURLE, J. B. MULLIN & E. R. PIKE, *J. chem. Physics* **42**, 1651 (1965).
- [11] Vgl. z. B. J. CRANK, *The Mathematics of Diffusion*, Oxford Univ. Press, London 1956; für neuere Lösungsmethoden vgl. auch S. G. BANKOFF, *Adv. chem. Engng* **5**, 75 (1964).
- [12] Vgl. z. B. H. TOMPA, *Polymer Solutions*, Butterworth Sci. Publ., London 1956.
- [13] H. REISS, *J. chem. Physics* **40**, 1783 (1964).
- [14] A. R. ALLNATT, *J. chem. Physics* **43**, 1855 (1965).

## 150. Selektive Spaltung substituierter Phenylsulfenyl-Schutzgruppen bei Peptidsynthesen

von W. Kessler und B. Iselin

(4. IV. 66)

Auf die ausschlaggebende Bedeutung der Wahl geeigneter Schutzgruppenkombinationen für das Gelingen der Synthese von höhermolekularen Peptidwirkstoffen ist schon mehrfach zusammenfassend hingewiesen worden [1]. Als besonders günstige Kombination, die anfänglich zum Aufbau von adrenocorticotrop wirksamen und melanophorenstimulierenden Peptidhormonen entwickelt wurde [2] und seither allgemeine Verwendung fand [3], erwies sich folgende Methode:

a) Schutz der Seitenketten trifunktioneller Aminosäuren durch säurelabile Reste, die sich von *t*-Butanol ableiten, z. B. die *t*-Butoxycarbonyl-(BOC) [4], *t*-Butylester-(OBu<sup>t</sup>) [5] und *t*-Butyl-

äther-(Bu<sup>t</sup>) [6] Gruppen. Der besondere Vorteil dieser Schutzgruppen besteht darin, dass sie sich nach erfolgtem Aufbau der geschützten Polypeptidkette leicht abspalten lassen<sup>1)</sup>.

b) Temporäre Blockierung von  $\alpha$ -Aminofunktionen durch Gruppen, die neben den von *t*-Butanol abgeleiteten Schutzgruppen selektiv abspaltbar sind. Hier stehen eine Reihe von bewährten Schutzgruppen [7], z. B. die Benzyloxycarbonyl-(Z), Triphenylmethyl-(Trit) und Phtalyl-(PHT)Gruppen zur Verfügung, deren Vor- und Nachteile den jeweiligen Umständen entsprechend abgewogen werden müssen.

Eine wertvolle Bereicherung der Kombinationsmöglichkeiten bietet die von ZERVAS *et al.* [8] zum vorübergehenden Schutz von  $\alpha$ -Aminofunktionen eingeführte *o*-Nitrophenylsulfenyl-Gruppe (NPS), die sich in einfachen Aminosäure- und Peptid-Derivaten durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in unpolaren organischen Lösungsmitteln selektiv neben *t*-Butoxycarbonyl- und *t*-Butylester-Gruppen entfernen lässt [9]. Wie kürzlich gezeigt wurde, gelingt es, die NPS-Gruppe auch in komplizierteren Polypeptidderivaten neben *t*-Butyläther- und *t*-Butylester-Gruppen selektiv abzuspalten [10]. Nach unseren Erfahrungen ist jedoch der Unterschied in der Säurelabilität von NPS- und *t*-Butoxycarbonyl (BOC)-Gruppen zu gering, um in höheren Peptidderivaten selektive Spaltungen zu erzielen (auf die höhere Säurelabilität der BOC-Gruppe im Vergleich zur OBU<sup>t</sup>-Estergruppe ist schon früher hingewiesen worden<sup>2)</sup>).

Es ist auch die Möglichkeit erwähnt worden [8], die NPS-Gruppe durch Behandlung mit schwächeren Säuren, z.B. Essigsäure, selektiv zu spalten; wir haben festgestellt, dass in diesem Falle zwar eine selektive Spaltung der NPS-Gruppe neben BOC-Gruppen erreicht werden kann, dass aber die Spaltung sehr langsam verläuft und ein Gemisch ergibt, das zahlreiche Umwandlungsprodukte des Sulfenylrestes enthält (siehe Tab. I, Versuche 1 und 2) und deshalb schwer aufzutrennen ist.

In Anbetracht dieser Situation suchten wir – speziell im Hinblick auf «Feststoff-trägersynthesen» [11] – nach anderen, allgemein verwendbaren<sup>3)</sup> Methoden, um die NPS-Gruppe rasch und selektiv zu entfernen. Den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen bildete einerseits die von FOSS [13] beschriebene analytische Methode zur Spaltung von Sulfenamiden mit Thiosulfat und andererseits die bekannte Überführung von aromatischen Sulfenamiden in «BUNTE-Salze» mittels schwefliger Säure [14]. Bei der Übertragung dieser Methoden auf Aminosäure- und Peptid-Derivate liess sich mittels Dünnschichtchromatographie nachweisen (siehe Tab. I, Versuche 3–6), dass in schwach saurer Lösung tatsächlich eine rasche und selektive Spaltung von NPS-Gruppen neben BOC- und OBU<sup>t</sup>-Resten erfolgt; bei präparativen Arbeiten ergeben sich jedoch – speziell bei der Verwendung von Thiosulfat – Schwierigkeiten bei der Abtrennung der Umwandlungsprodukte des Sulfenylrestes. Auf der Suche nach anderen Spaltmöglichkeiten stellten wir fest, dass zur Ablösung der NPS-Gruppe eine grosse Zahl weiterer Spaltreagentien herangezogen werden können,

1) Bei der allgemein gebräuchlichen Abspaltung dieser Schutzgruppen mittels Trifluoressigsäure sollten möglichst schonende Bedingungen (Temperatur maximal 20°, kurze Reaktionszeit) gewählt werden, da sonst einzelne der in der Peptidmolekel enthaltenen Aminosäurereste (speziell Tryptophan) durch das bei der Spaltung der Schutzgruppen freigesetzte *t*-Butyl-Kation Veränderungen erfahren.

2) Siehe Fussnote 39 in [2b].

3) Die von MEIENHOFER [12] vorgeschlagene Spaltung der NPS-Gruppe durch Desulfurierung mit RANEY-Nickel weist gewisse Einschränkungen auf.

Tabelle I. Abspaltung der NPS-Gruppe von NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) mit verschiedenen nucleophilen Agentien  
(Chromatographische Versuche)

Nr.	Agens	<i>t</i> <sup>a)</sup>	Reaktionsbedingungen für je 40 mg (0,1 mMol) IIa	Reaktion
1	CH <sub>3</sub> COOH	— b)	4 ml 75-proz. wässrige Essigsäure	IIa + AcOH → I + [NPS-OH]; [NPS-OH] → (NPS) <sub>2</sub> + NPS-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> + NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> H + NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>3</sub> H <sup>c)</sup>
2	CH <sub>3</sub> COOH	— d)	2,5 ml 20-proz. Essigsäure in Methanol	wie 1
3	H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	< 5 Min.	1,6 ml Methanol + 0,2 ml Eisessig + 0,2 ml 1M Natriumthiosulfatlösung	IIa + H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + AcOH → I + NPS-S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> H <sup>e)</sup> ; NPS-S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> H → Zerfall
4	H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	< 1 Std.	3 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 120 mg (1,1 mMol) NaHSO <sub>3</sub> + 2 ml H <sub>2</sub> O	IIa + H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> → NPS-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> <sup>+</sup> -Lys(BOC)-OMe (vgl. [14]) <sup>f)</sup>
5	H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	30 Min.	2 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 2 ml H <sub>2</sub> O + 113 mg (0,5 mMol) Kaliumpyrosulfit + 1 ml H <sub>2</sub> O	wie 4; NPS-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> <sup>+</sup> -Lys(BOC)-OMe + K <sup>+</sup> + <sup>-</sup> OAc → I + NPS-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> K <sup>+</sup> (XIII) <sup>g)</sup>
6	H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	30 Min.	2 ml Methanol + 1 ml H <sub>2</sub> O, gesättigt mit SO <sub>2</sub>	wie 4
7	HCN	8–12 Std.	2 ml 2N HCN in Methanol + 0,5 ml Eisessig	IIa + HCN + AcOH → I + NPS-CN (XVII) <sup>g)</sup>
8	CH <sub>3</sub> -CS-NH <sub>2</sub>	< 5 Min.	1,5 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 100 mg (1,3 mMol) Thioacetamid	unbekannt; Produkte sind u. A. I, NPS-S-NPS (XVIII) und (NPS) <sub>2</sub> (XIX) <sup>g)</sup>
9	H <sub>2</sub> N-CS-NH <sub>2</sub>	< 5 Min.	1,5 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 100 mg (1,3 mMol) Thioharnstoff	unbekannt; Produkte sind u. A. I, NPS-S-NPS (XVIII) und (NPS) <sub>2</sub> (XIX) <sup>g)</sup>

10	$C_2H_5O-CS-NH_2$	10 Min.	1,5 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 40 mg Xanthogenamid	unbekannt
11	$C_6H_5-SH$	4 Std.	1,5 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 0,1 ml (1 mMol) Thiophenol	$IIa + C_6H_5-SH + AcOH \rightarrow I + C_6H_5-S-NPS;$ $2 C_6H_5-S-NPS \rightleftharpoons (NPS)_2 + (C_6H_5-S)_2;$ $C_6H_5-S-NPS + C_6H_5-SH \rightleftharpoons (C_6H_5-S)_2 + NPS-H^b$
12	$HS-CH_2-COOH$	8 Std.	1,5 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 0,05 ml (0,5 mMol) 75-proz. Thioglykolsäure	$IIa + HS-CH_2-COOH + AcOH \rightarrow I +$ $NPS-S-CH_2-COOH;$ Disproportionierungen analog 11 <sup>h</sup> )
13	$HS-C_3H_4-OH$	24 Std.	1,5 ml Methanol + 0,5 ml Eisessig + 0,05 ml (0,6 mMol) Thioglykol	$IIa + HS-C_3H_4-OH + AcOH \rightarrow I +$ $NPS-S-C_3H_4-OH;$ Disproportionierungen analog 11 <sup>h</sup> )
14	$H_2S$	1 Std.	1,8 ml Methanol + 0,2 ml Eisessig + 45 mg (0,8 mMol) NaHS	$IIa + H_2S + AcOH \rightarrow I + [NPS-SH];$ [NPS-SH] $\rightarrow$ weitere Folgereaktionen <sup>b</sup> )
15	HJ (resp. kJ)	< 5 Min.	1,8 ml Methanol + 0,2 ml Eisessig + 61 mg (0,4 mMol) Kaliumjodid	$IIa + HJ + AcOH \rightarrow I + [NPS-J];$ $2[NPS-J] \rightarrow (NPS)_2 + J_2$ (vgl. [16])
16	$HN_3$	4 Std.	1,8 ml Methanol + 0,2 ml Eisessig + 26 mg (0,4 mMol) Natriumazid	$IIa + HN_3 + AcOH \rightarrow I + [NPS-N_3];$ $2[NPS-N_3] \rightarrow (NPS)_2 + 3 N_2^b$ )
17	HSCN	- <sup>i</sup> )	1,8 ml Methanol + 0,2 ml Eisessig + 32 mg (0,4 mMol) $NH_4SCN$	$IIa + HSCN + AcOH \rightleftharpoons I + NPS-SCN^h$ )

a) Reaktionszeit für  $\geq 95\%$  Umsatz. b) ca. 40% Umsatz nach 24 Std. c) vgl. [17] [18]; in einem präparativen Versuch mit NPS-Glycin wurden  $(NPS)_2$ , 9 Mol-%, und  $NPS-SO_2-C_6H_4-NO_2$ , 12 Mol-%, isoliert. d) ca. 10% Umsatz nach 24 Std. e) Vgl. [13]. f) Reaktionsverlauf wurde nachgewiesen (vgl. Exper. Teil, präparative Spaltung B/4). g) Die Spaltprodukte der NPS-Gruppe wurden präparativ isoliert bzw. nachgewiesen (vgl. Exper. Teil, präparative Spaltungen B/3 und B/6-10). h) Vermutlicher Reaktionsverlauf; die Produkte wurden nicht identifiziert; vgl. aber z. B. [19]. i) Gleichgewicht; nach ca. 4 Std. bleibt die Reaktion bei ca. 70% Umsatz stehen.

deren gemeinsames Merkmal darin besteht, dass sie die Spaltung durch einen nucleophilen Angriff auf das S-Atom der NPS-Gruppe auslösen<sup>4)</sup>.

Am Beispiel des aus dem Acetat des N<sup>ε</sup>-*t*-Butoxycarbonyl-L-lysin-methylesters (I) hergestellten N<sup>α</sup>-*o*-Nitrophenylsulfenyl-Derivats (NPS-Lys(BOC)-OMe, IIa) wurden verschiedene Spaltreagentien dünn-schichtchromatographisch untersucht; die Resultate sind in Tab. I zusammengestellt.

Die Abspaltung der Sulfenyl-Schutzgruppen wurde durchwegs bei Raumtemperatur in verdünnter (0,03–0,1M) Lösung in Methanol oder Äthanol durchgeführt. Wo die Löslichkeitseigenschaften des Spaltreagens dies nötig machten, setzte man Wasser zu oder verwendete wässrige Lösungen des Spaltreagens. Andere Lösungsmittel wie Aceton, Chloroform, Essigester, Tetrahydrofuran, Acetonitril usw. waren gleichfalls geeignet; allerdings verliefen hierbei die Spaltungen meist etwas langsamer. Der Zusatz von Essigsäure hatte in allen Fällen eine ausgeprägte katalytische Wirkung. In Abwesenheit von Essigsäure wurde nur bei solchen Reagentien eine Spaltung beobachtet, welche an sich schon relativ stark saure Eigenschaften haben (z. B. H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, Thiophenol). Statt Essigsäure konnte auch eine andere Verbindung mit ähnlicher Säurestärke (z. B. Ameisensäure, Propionsäure) Verwendung finden. In allen Fällen erfolgte eine selektive Spaltung des NPS-Rests ohne Anzeichen einer – im Dünnschichtchromatogramm leicht nachweisbaren – simultanen Ablösung der BOC-Gruppe, ausser bei längerem Stehen in SO<sub>2</sub>-haltigen Lösungen; auch *t*-Butylestergruppen (siehe präparative Beispiele) erwiesen sich unter den gewählten Bedingungen als vollkommen stabil.

Bei der Untersuchung von anders substituierten Phenylsulfenylresten zeigte sich, dass die Pentachlorphenylsulfenyl-Gruppe (PPS) von N<sup>α</sup>-Pentachlorphenylsulfenyl-N<sup>ε</sup>-*t*-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (IIb) mit ungefähr gleicher Geschwindigkeit, wie der *o*-Nitrophenylsulfenyl-Rest gespalten wurde, während die 2,4-Dinitrophenylsulfenyl-Gruppe (DNPS) von N<sup>α</sup>-Dinitrophenylsulfenyl-N<sup>ε</sup>-*t*-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (IIc) deutlich stabiler war. Der Triphenylmethylsulfenylrest [8] von N<sup>α</sup>-Triphenylmethylsulfenyl-N<sup>ε</sup>-*t*-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (II d) wurde nur von den aktivsten Spaltreagentien langsam angegriffen. Diese Versuche sind in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II. *Abspaltung der Sulfenyl-Schutzgruppen in RS-Lys(BOC)-OMe (II a–d) mit HCN/ Essigsäure, SO<sub>2</sub> in Methanol-Wasser und Thioacetamid/ Essigsäure*  
(*t* = Reaktionsdauer für ≥ 95% Umsatz)

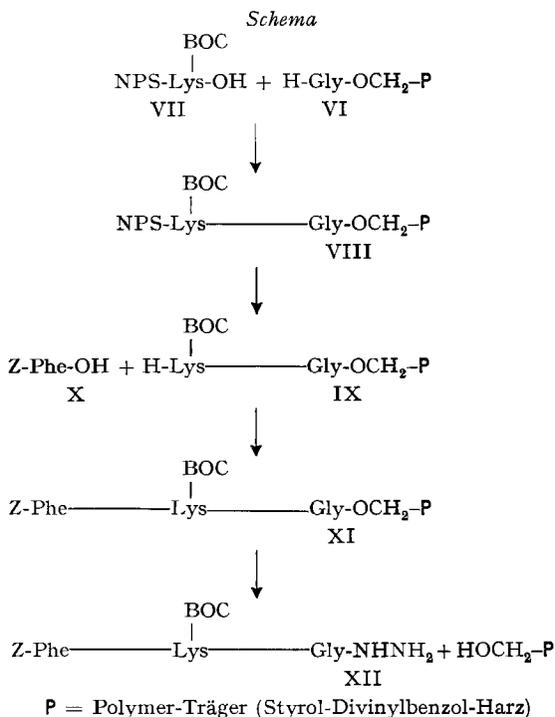
Vers.	Agens	II a	II b	II c	U/ <i>t</i> <sup>a)</sup>	II d	U/ <i>t</i> <sup>a)</sup>
		<i>t</i>	<i>t</i>	<i>t</i>		<i>t</i>	
<i>a</i>	HCN	8–12 h	8–12 h	—	5%/24 h	—	<1%/24 h
<i>b</i>	H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	30'	30'	—	80%/24 h	—	<1%/24 h
<i>c</i>	CH <sub>3</sub> -CS-NH <sub>2</sub>	<5'	<5'	10'	—	24 h	80%/ 8 h

a) % Umsatz in der angegebenen Zeitspanne.

<sup>4)</sup> Mit etwas anderen Zielsetzungen sind zwei andere Arbeitsgruppen zu ähnlichen Schlussfolgerungen gelangt: LETSINGER *et al.* [15] beschrieben die Spaltung von 2,4-Dinitrophenylsulfenylestern von Nucleosiden unter Verwendung von Thioisulfat, Cyanid, Sulfid und von Thiophenol; EKSTRÖM & SJÖDBERG [16] berichteten kürzlich über die Spaltung der NPS-Gruppe in NPS-Aminosäurederivaten der 6-Aminopenicillansäure mittels Thioisulfat, Sulfit Dithionit, Thiocyanat und Jodid.

Bei der Auswahl der in Tabelle I aufgeführten Spaltreagentien für präparative Zwecke mussten zwei Gesichtspunkte besonders berücksichtigt werden: einerseits war eine rasche Spaltung erwünscht, wofür sich Natriumthiosulfat, schweflige Säure, Thioacetamid, Thioharnstoff und Kaliumjodid<sup>5)</sup> eigneten; andererseits sollte das Umwandlungsprodukt des *o*-Nitrophenylsulfenyl-Restes wenn möglich einheitlich und auf jeden Fall leicht entfernbar sein, was ausgesprochen bei Verwendung von Blausäure und in geringerem Mass von schwefliger Säure und Thioacetamid der Fall war. Da uns diese zweite Anforderung von ausschlaggebender Bedeutung erschien, wählten wir die letzteren Reagentien für die im experimentellen Teil beschriebenen Spaltungen der Verbindungen II–V.

Auf Grund der ermutigenden, wenn auch nicht in allen Fällen befriedigenden Resultate haben wir die Spaltmethode auch auf die «Feststoffträgersynthese» [11] übertragen. Nach dem gegenwärtigen Stand dieser neuen Methode zum Aufbau von Peptiden wird die BOC-Gruppe zum Schutze der  $\alpha$ -Amino-Funktion verwendet, während die Seitenketten-Funktionen durch hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen blockiert werden. Nach unserer Erfahrung stösst jedoch die Spaltung solcher Gruppen in höhermolekularen Polypeptiden oft auf unüberwindbare Schwierigkeiten. Es wäre daher von grossem Vorteil, wenn die eingangs erwähnte, für «klassische Peptidsynthesen» bestgeeignete Schutzgruppenkombination auch auf die Feststoffträgersynthese übertragen werden könnte, wobei die von *t*-Butanol abgeleiteten Schutz-



<sup>5)</sup> Bei Verwendung von Kaliumjodid besteht die Gefahr der sekundären Veränderung von Aminosäure-Resten durch das bei der Spaltung freigesetzte Jod.

gruppen ebenfalls zur Blockierung von Aminosäure-Seitenkettenfunktionen eingesetzt würden. Als Schutzgruppe für die temporäre Maskierung der  $\alpha$ -Amino-Funktionen der am Feststoffträger aufzubauenden Polypeptid-Kette erschien uns der NPS-Rest, in Anbetracht der selektiven Spaltbarkeit, geeignet<sup>6)</sup>.

Ausgehend von Styrol-Divinylbenzol-Harz, das nach der von MERRIFIELD ursprünglich beschriebenen Methode [11a] mit 0,25 mÄquiv. Glycin pro g Harz beladen wurde (VI), konnte nach dem Schema S. 1335 durch Kondensation mit  $N^{\alpha}$ -*o*-Nitrophenylsulfenyl- $N^{\epsilon}$ -*t*-butoxycarbonyl-L-lysin (VII) am Feststoffträger ein Dipeptid VIII aufgebaut werden, dessen  $N^{\alpha}$ -NPS-Gruppe anschliessend durch Behandlung mit Thioacetamid selektiv abgespalten wurde. Die nachfolgende Kondensation von IX mit Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin (X) lieferte ein Tripeptid-Derivat XI, das durch Hydrazinolyse [20] vom Feststoffträger abgelöst wurde. Das erhaltene, rohe Tripeptid-hydrazid XII lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren in relativ niedriger Ausbeute ein homogenes Material, das sich als identisch mit einem nach konventionellen Methoden hergestellten Referenzpräparat erwies.

Dieses Beispiel zeigt, dass einerseits die für konventionelle Peptidsynthesen geeignete Schutzgruppenkombination im Prinzip auf Feststoffträgersynthesen übertragen werden kann, und dass andererseits die Spaltung von NPS-Resten mittels nucleophiler Reagentien auch bei den an Feststoffträger gebundenen Aminosäure- und Peptid-Derivaten durchführbar ist. Ein gewisser Nachteil der Methode ist die Zähigkeit, mit der die Umwandlungsprodukte des NPS-Restes am Feststoffträger haften. Es werden daher vorerst noch einige technische Schwierigkeiten zu überwinden sein, bevor die Eignung dieser Schutzgruppenkombination für Feststoffträgersynthesen endgültig beurteilt werden kann.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in der Kapillare im Schmelzpunktapparat nach Dr. TOTTOLI (Firma W. BÜCHI, Flawil) bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Operationen wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Raumtemp. (20–25°) durchgeführt. Lösungsmittel wurden durchwegs im Wasserstrahlvakuum (10–15 Torr) im Rotationsverdampfer entfernt (40–60°), Dünnschichtchromatographie (DS) auf Kieselgel G (Firma MERCK, Darmstadt) unter Zusatz von 2% «A 5-grün-1-Leuchtstoff der Firma LEUCHTSTOFFWERKE, Heidelberg, als Fluoreszenz-Indikator.

#### Lösungsmittel-Systeme:

43A	<i>t</i> -Amylalkohol, Isopropanol, H <sub>2</sub> O (100:40:10) (Vol.)
43C	<i>t</i> -Amylalkohol, Isopropanol, H <sub>2</sub> O (100:40:55) (Vol.)
52	1-Butanol, Essigsäure, H <sub>2</sub> O (100:10:30) (Vol.)

Die Substanzen waren zum Teil durch Eigenfarbe oder UV.-Absorption (254 nm) sichtbar, allgemein aber mit Ninhydrin- oder REINDEL-HOPPE<sup>7)</sup>-Reagens (JRH) nachgewiesen.

**A. Herstellung von Sulfenyl-aminosäure- und -peptid-Derivaten.** – Herstellung der Sulfenylchloride: NPS-Cl (*o*-Nitrophenylsulfenylchlorid) nach HUBACHER [22]; PPS-Cl (Pentachlorphenylsulfenylchlorid) nach PUTNAM & SHARKEY [23]; DNPS-Cl (2,4-Dinitrophenylsulfenylchlorid) nach KHARASCH *et al.* [24]; TRS-Cl (Triphenylmethylsulfenylchlorid) nach VORLÄNDER & MITTAG [25].

1.  $N^{\epsilon}$ -*t*-Butoxycarbonyl-L-lysin-methylester-acetat (I) wurde aus  $N^{\epsilon}$ -*t*-Butoxycarbonyl-L-lysin-methylester [26] durch Zugabe von einem Äqu. 2N wässriger Essigsäure und Eindampfen erhal-

<sup>6)</sup> MERRIFIELD [11d] hat kürzlich ebenfalls auf diese Möglichkeit hingewiesen.

<sup>7)</sup> Ausführung nach GREIG & LEABACK [21].

ten. Smp. 81–83° (aus Essigester-Äther),  $[\alpha]_D^{25} = +16,4^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2$  in Methanol); im DS einheitlich, Rf = 0,38 (43C), 0,28 (43A).

$C_{14}H_{28}O_6N_2$  (320,38) Ber. C 52,48 H 8,80 N 8,74% Gef. C 52,45 H 8,64 N 8,72%

2. *N $\alpha$ -Arylsulfonyl- und N $\alpha$ -Triphenylmethylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (I I)*: Aus je 3,2 g (10 mMol) H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I), 10 mMol Sulfenylchlorid und 2,8 ml Triäthylamin in 25 ml Chloroform wurden nach der Methode von ZERVAS *et al.* [8] folgende Derivate erhalten:

*N $\alpha$ -o-Nitrophenylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (II a)*, 3,3 g (80%), Smp. 71–72,5° (aus Äther-Petroläther),  $[\alpha]_D^{20} = -32,0^\circ \pm 0,4^\circ$  ( $c = 3,02$  in Dimethylformamid).

*N $\alpha$ -Pentachlorphenylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (II b)*, 3,2 g (59%), Smp. 81–81,5° (aus Äther-Petroläther),  $[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2,13$  in Methanol).

*N $\alpha$ -2,4-Dinitrophenylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (II c)*, 3,2 g (70%), Smp. 84–84,5° (aus Äther-Petroläther),  $[\alpha]_D^{20} = -46,0^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2,10$  in Methanol).

*N $\alpha$ -Triphenylmethylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester (II d)*, 3,4 g (64%), Smp. 123–125° (aus Essigester-Petroläther),  $[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 1,92$  in Methanol).

Die Analysenwerte und die Rf-Werte in den Systemen 43C (A) und Chloroform-Aceton, 95:5 (Vol.) (B) sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Nr.	Formel	Mol.-Gew.	C %		H %		N %		S %		Rf A	Rf B
			Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.		
II a	$C_{18}H_{27}O_6N_3S$	413,48	52,28	52,38	6,58	6,61	10,16	10,29	—	—	0,81	0,49
II b	$C_{18}H_{25}O_4N_2Cl_5S$	540,72	39,98	39,92	4,29	4,53	5,18	5,19	a)	a)	0,81	0,69
II c	$C_{18}H_{26}O_8N_4S$	458,49	47,15	47,43	5,72	5,86	12,22	12,13	6,99	7,14	0,83	0,35
II d	$C_{31}H_{38}O_4N_2S$	534,72	69,63	69,81	7,16	7,36	5,24	5,19	6,00	5,90	0,85	0,55

a) Cl Ber. 32,78 Gef. 32,50%.

3. *N $\alpha$ -o-Nitrophenylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysyl-(N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl)-L-lysin-methylester (III)*: Es wurden wie üblich aus 0,64 g (2 mMol) H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) der freie Ester und aus 1,25 g (2,2 mMol) *N $\alpha$ -o-Nitrophenylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-dicyclohexylammoniumsalz* [9] die freie Säure hergestellt. Beide Komponenten wurden in 15 ml trockenem Acetonitril gelöst. Die klare, gelbe Lösung wurde auf  $-15^\circ$  abgekühlt und nach Zugabe einer Lösung von 0,62 g (3,0 mMol) Dicyclohexyl-carbodiimid in 4 ml Acetonitril bei  $-15^\circ$  3 Std. stehengelassen. Darauf wurde mit 0,1 ml Eisessig versetzt,  $1/2$  Std. bei  $0^\circ$  gerührt, dann filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Essigester gelöst. Die filtrierte Lösung wurde nacheinander mit 1N Zitronensäure, 1N Kaliumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der gelbe, schaumige Rückstand kristallisierte aus Essigester-Petroläther: 0,87 g (68%), Smp. 144–146°,  $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2,13$  in Chloroform). DS: Rf = 0,72 (43C); 0,19 (CHCl<sub>3</sub>-Aceton, 95:5). Nachweis durch Eigenfarbe, UV.-Absorption, Ninhydrin und JRH.

$C_{29}H_{47}O_9N_5S$  (641,79) Ber. C 54,27 H 7,38 S 5,00% Gef. C 54,05 H 7,23 S 5,22%

Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,13 g (10%) etwas weniger reines Produkt gewonnen werden; Smp. 141–143°.

4. *N $\alpha$ -o-Nitrophenylsulfonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valyl-glycin-äthylester (IV)*: Aus 6,5 g (11 mMol) NPS-Lys(BOC)-OH-dicyclohexylammoniumsalz [9] wurde die freie Säure hergestellt, welche mit 3,0 g (10 mMol) Pro-Val-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> [26] in 70 ml trockenem Acetonitril und 20 ml aminfreiem Dimethylformamid gelöst wurde. Nach Kühlen auf  $-15^\circ$  wurden 2,5 g (12 mMol) Dicyclohexyl-carbodiimid unter Rühren während ca. 45 Min. portionenweise eingetragen. Es wurde noch weitere 30 Min. bei  $-15^\circ$ , 16 Std. bei  $0^\circ$  und 48 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 0,2 ml Eisessig wurde noch 1 Std. bei Raumtemp. gerührt, sodann vom ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat abgedampft. Der Rückstand

wurde in Essigester gelöst, die Lösung filtriert und mit 2N Zitronensäure, 2N Kaliumhydrogencarbonat und 5-proz. wässriger Natriumsulfat-Lösung gewaschen und nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  die Essigester-Lösung eingedampft. Es wurden 8,1 g gelbes Öl erhalten, das aus Äther kristallisiert wurde: 4,1 g (61%), Smp. 75–78°; nach Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther: Smp. 78–80°,  $[\alpha]_D^{20} = -109 \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2,1$  in Methanol). DS einheitlich, Rf: 0,70 (43C); 0,15 (Benzol-Aceton, 7:3); 0,28 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 95:5). Nachweis durch Eigenfarbe, UV.-Absorption und JRH.

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{N}_6\text{S}$  (680,82) Ber. C 54,69 H 7,11 S 4,71% Gef. C 54,06 H 7,11 S 4,78%

5. *N $\alpha$ -o-Nitrophenylsulfenyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-prolin-t-butylester* (V): 4,4 g (10 mMol) Val-Tyr-Pro-OBu<sup>t</sup> [27] wurden wie unter 4. beschrieben mit NPS-Lys(BOC)-OH und Dicyclohexyl-carbodiimid in 40 ml trockenem Acetonitril bei Raumtemp. umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Eindampfen der Essigester-Lösung: 8,2 g (100%) gelber Schaum,  $[\alpha]_D^{20} = -56 \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2,1$  in Methanol). DS einheitlich, Rf = 0,25 (Benzol-Aceton, 7:3); 0,37 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 95:5); 0,76 (43C). Nachweis durch Eigenfarbe, UV.-Absorption und JRH.

$\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_{10}\text{N}_6\text{S}$  Ber. C 58,95 H 7,14 N 10,31 S 3,93%  
(815,00) Gef. „ 58,93 „ 7,35 „ 10,18 „ 4,07%

**B. Abspaltung der Sulfenyl-Schutzgruppen.** – 1. *Dünnschichtchromatographisch untersuchte Abspaltung der NPS-Schutzgruppe von NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) mit verschiedenen nucleophilen Reagentien* (Tabelle I): Je 40 mg (0,1 mMol) NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) wurden in Methanol gelöst (mit Ausnahme von 1 [siehe Tabelle]: Lösung in 75-proz. wässriger Essigsäure), das Reagens (bzw. die Reagens-Lösung in Wasser) und zuletzt Eisessig in den angegebenen Mengen zugesetzt und die Probe in verschlossenem Gefäss stehengelassen. In geeigneten zeitlichen Abständen wurden Proben des Gemisches auf vorbereitete Dünnschichtplatten aufgetragen und sofort chromatographiert (System 43C). Das Ausmass der Spaltung wurde bestimmt durch den Vergleich der Fleckengrösse und -intensität mit denjenigen von Proben von Vergleichspräparaten (I, IIa), die in verschiedenen Mengen auf die gleichen Platten aufgetragen und chromatographiert wurden. Durch Vergleich der nach verschiedenen Zeiten aufgenommenen Dünnschichtchromatogramme wurden die in Tabelle I angegebenen Spaltzeiten abgeschätzt. Ausser den in dieser Tabelle aufgeführten Spaltungsreagentien wurden noch folgende Verbindungen untersucht: *Toluol-3,4-dithiol* wirkt rascher, *m-Thioresol* wirkt langsamer als Thiophenol; *Thiobenzamid* und *N-Phenylthioharnstoff* spalten erwartungsgemäss die NPS-Gruppe etwas langsamer ab als Acetamid bzw. Thioharnstoff; *Thioessigsäure* spaltet die NPS-Schutzgruppe rasch ab, bewirkt aber weitgehende Acetylierung der freigesetzten Amino-Gruppe.

2. *Dünnschichtchromatographisch untersuchte Abspaltung der Sulfenyl-Schutzgruppen von NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa), PPS-Lys(BOC)-OMe (IIb), DNPS-Lys(BOC)-OMe (IIc) und TRS-Lys(BOC)-OMe (II d) mit HCN|Essigsäure (a), SO<sub>2</sub> in Methanol-Wasser (b) und CH<sub>3</sub>-CS-NH<sub>2</sub>|Essigsäure (c)* (Tabelle II).

a) Je 0,1 mMol (41 mg IIa, 54 mg IIb, 46 mg IIc, 53 mg II d) der Sulfenyl-Derivate IIa–d wurde in 2 ml 2N HCN in Äthanol gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml Eisessig in verschlossenem Gefäss stehengelassen. Nach 4, 8, 12, 24 und 48 Std. entnommene Proben wurden, wie oben angegeben, dünn-schichtchromatographisch analysiert.

b) Je 40 mg der Sulfenyl-Derivate IIa–d wurden in 2 ml einer gesättigten Lösung von  $\text{SO}_2$  in Methanol- $\text{H}_2\text{O}$  1:1 suspendiert und in verschlossenem Gefäss stehengelassen. Proben wurden nach verschiedenen Zeitintervallen dünn-schichtchromatographisch analysiert. Alle Substanzen waren zunächst ungelöst; IIa und IIb gingen innerhalb 30 Min. in Lösung. Die Proben IIc und II d blieben auch nach 24 Std. noch teilweise ungelöst.

c) Je 0,1 mMol der Sulfenyl-Derivate IIa–d wurde in 1,5 ml Äthanol gelöst, 0,5 ml Eisessig und 100 mg (1,3 mMol) Thioacetamid zugegeben. Nach verschiedenen Zeiten wurden Proben dünn-schichtchromatographisch analysiert.

3. *H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) aus NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) mit H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>*: Zur klaren, gelben Lösung von 4,13 g (10 mMol) NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) in 100 ml Methanol wurden 50 ml Wasser gegeben, wobei eine gelbe Emulsion entstand. Diese wurde mit Schwefeldioxid gesättigt (Dauer: ca. 30 Min.). Bereits nach 25 Min. war eine klare, hellgelbe Lösung entstanden, welche nach 2 Std. eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit 0,98 g (10 mMol)

Kaliumacetat und 2 ml Eisessig versetzt. Sogleich entstand ein gelber, kristalliner Niederschlag. Nach 2 Std. Stehen bei +2° wurde die Suspension filtriert und der gelbe Rückstand mit wenig kaltem Methanol gewaschen: 2,2 g (81%) Kalium-S-*o*-nitrophenyl-thiosulfat (XIII) [14]. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden gemeinsam eingedampft. Zur Entfernung noch vorhandener Essigsäure wurde mehrmals mit Essigester aufgenommen und jeweils wieder eingedampft, bis nur noch ein schwacher Geruch nach Essigsäure wahrnehmbar war. Schliesslich wurde in 30 ml Essigester gelöst und auf 0° gekühlt, wobei weitere 0,3 g (11%) XIII auskristallisierten. Die filtrierte Lösung wurde auf wenige ml eingengt und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Von dem zuerst ausgeschiedenen Öl (wenige mg), welches noch letzte Spuren XIII enthielt, wurde abdekantiert; darauf wurde durch Zugabe von mehr Äther und Animpfen mit reinem I dessen Kristallisation eingeleitet. Es wurden so 1,9 g (60%) H-Lys(BOC)-OH, AcOH (I), Smp. 72–74°, erhalten. Aus der Mutterlauge wurden weitere 0,9 g (28%) I vom Smp. 74–77° isoliert. Beide Fraktionen waren, bis auf geringe Spuren von XIII, im DS einheitlich und identisch mit einem Referenzmuster von I.

4. *H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) aus PPS-Lys(BOC)-OMe (IIb) mit H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>*. – a) *N<sup>ε</sup>-t-Butoxycarbonyl-L-lysine-methylester-S-pentachlorphenyl-thiosulfat (XIV)*: 5,40 g (10 mMol) PPS-Lys(BOC)-OMe (IIb) wurden in 200 ml Methanol klar gelöst. Nach Zusatz von 100 ml H<sub>2</sub>O wurde die entstandene farblose Emulsion mit Schwefeldioxid gesättigt (ca. 30 Min.). Es entstand nach ca. 50 Min. eine klare, farblose Lösung, welche nach 90 Min. eingedampft wurde: 7,8 g kristalliner Rückstand. Aus Methanol-Essigester 4,5 g (72%), Smp. 142–144°. DS: Rf = 0,38 (43C); 0,38 (52), Ninh.- und JRH-positiver Fleck; Rf = 0,38 (43C); 0,65 (52), durch UV.-Absorption sichtbarer Fleck. – Eine Probe wurde zur Analyse aus Essigester-Petroläther umkristallisiert: Smp. 145–146°.

$C_{18}H_{25}O_7N_2Cl_5S_2$	Ber. C 34,71	H 4,05	N 4,50	S 10,30%
(622,80)	Gef. „ 34,89	„ 4,04	„ 4,39	„ 10,60%

b) *H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) aus H-Lys(BOC)-OMe, PPS-SO<sub>3</sub>H (XIV)*: Eine Lösung von 2,50 g (4 mMol) H-Lys(BOC)-OMe, PPS-SO<sub>3</sub>H (XIV) in 30 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 0,416 g (4,3 mMol) Kaliumacetat in 10 ml Methanol versetzt. Das sofort kristallin und farblos ausgefallene Kalium-S-pentachlorphenylthiosulfat (XV) wurde nach Kühlung der Lösung (1 Std., +3°) abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol ausgewaschen: 1,38 g (86%), Smp. 230° (Zers.).

Filtrat und Waschflüssigkeit wurden gemeinsam eingedampft, der Rückstand in 30 ml Essigester unter Erwärmen gelöst und die Lösung auf 0° gekühlt. Hierbei kristallisierten weitere 50 mg (3%) XV aus. Aus der filtrierten Lösung schied sich nach Zugabe von Petroläther und Animpfen 1,08 g (84%) H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) aus; Smp. 73–75° nach nochmaligem Umkristallisieren. DS einheitlich, bis auf Spuren einer UV.-absorbierenden, JRH-negativen Verunreinigung; identisch mit einer Referenzprobe I.

5. *H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) aus PPS-Lys(BOC)-OMe (IIb) mit HCN/Essigsäure*: 1,04 g (1,9 mMol) PPS-Lys(BOC)-OMe (IIb) wurden in 33 ml einer ca. 2*N*-Lösung von Cyanwasserstoff in Methanol suspendiert, mit 10 ml Eisessig versetzt und die Suspension 18 Std. stehengelassen. Dann wurde die farblose Suspension eingedampft und der Rückstand in 50 ml abs. Äther aufgenommen. Die ungelösten Anteile von S-Pentachlorphenylthiocyanat (PPS-CN) (XVI), 0,28 g (43%), Smp. 175–180°, wurden abfiltriert und die Lösung erschöpfend mit 2*N* Essigsäure extrahiert. Nach Trocknen der Äther-Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden durch Eindampfen weitere 0,32 g (55%) XVI erhalten. Eine Probe dieser Fraktion wurde durch Sublimation bei 160°/0,01 Torr gereinigt: Smp. 178–180°.

$C_7NCl_5S$	Ber. C 27,35	Cl 57,66	N 4,56	S 10,43%
(307,41)	Gef. „ 27,03	„ 57,54	„ 4,48	„ 10,37%

Die Essigsäure-Fractionen wurden gleichfalls eingedampft und zur Entfernung von Wasser und Essigsäure mehrmals mit trockenem Benzol verrieben und wieder eingedampft. Es wurden 0,55 g (90%) H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) erhalten, Smp. 70–75°, welches nicht weiter gereinigt wurde. DS einheitlich, bis auf Spuren UV.-absorbierender, JRH-negativer Verunreinigungen; identisch mit einer Referenzprobe I.

6. *H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I) aus NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) mit HCN-Essigsäure*: Unter den oben beschriebenen Bedingungen wurde aus 1,24 g (3 mMol) NPS-Lys(BOC)-OMe (IIa) erhalten: 0,56 g (100%) S-*o*-Nitrophenylthiocyanat (NPS-CN) (XVII), Smp. 130–133° (Lit. [17]:

132 5°), und 0,79 g (82%) H-Lys(BOC)-OMe, AcOH (I), Smp. 77–80°. DS einheitlich; identisch mit einer Referenzprobe.

7. *L-Valyl-L-phenylalanin-methylester-hydrochlorid aus N-o-Nitrophenylsulfenyl-L-valyl-L-phenylalanin-methylester mit HCN/Essigsäure*: 0,4 g (0,93 mMol) NPS-Val-Phe-OMe [8] wurden in 20 ml einer 2*N*-Lösung von HCN in Methanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml Eisessig in verschlossenem Gefäß 16 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach zeigte die dünnschichtchromatographische Untersuchung einer Probe der Lösung, dass die NPS-Gruppe vollständig abgespalten war. Das Gemisch wurde darauf eingedampft, der Rückstand mit 20 ml trockenem Äther aufgenommen und mit 2 ml einer 2*N*-Lösung von HCl in Essigester versetzt. Es entstand eine ölige Fällung, welche beim Anreiben kristallisierte. Die festen Anteile wurden abgetrennt, mit wenig trockenem Äther verrieben, filtriert und getrocknet: 0,23 g (79%) H-Val-Phe-OMe, HCl, Smp. 197–199° (Lit. [8]: 193–195°; [28]: 196–196,5°). DS: Rf = 0,53 (43C), identisch mit auf andere Weise hergestelltem Material [8].

Aus der Äther-Mutterlage wurde nach Eindampfen 0,16 g *S-o*-Nitrophenylthiocyanat (XVII), Smp. 130–132°, isoliert, welches noch ca. 5% H-Val-Phe-OMe, HCl enthält.

8. *N<sup>ε</sup>-t-Butoxycarbonyl-L-lysyl-(N<sup>ε</sup>-t-butoxycarbonyl)-L-lysyl-methylester-monochloressigsäuresalz aus NPS-Lys(BOC)-Lys(BOC)-OMe(III) mit HCN/Essigsäure*: 0,32 g (0,5 mMol) NPS-Lys(BOC)-Lys(BOC)-OMe (III) wurde in 15 ml 2*N* HCN in Methanol gelöst. Nach Zugabe von 3,8 ml Eisessig wurde verschlossen 20 Std. stehengelassen. Die Lösung wurde sodann mit 1,0 ml einer 4,73-proz. Lösung (= 0,50 mMol) von Monochloressigsäure in Methanol versetzt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und zweimal mit Wasser extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand im Vakuum über KOH getrocknet: 0,28 g (97%) farbloses Öl. DS einheitlich, Rf = 0,54 (CHCl<sub>3</sub>-Methanol, 8:2); 0,54 (43C); identisch mit einer auf andere Weise hergestellten Probe dieser Verbindung<sup>8)</sup>. Aus der Äther-Lösung wurde nach Eindampfen 0,12 g NPS-CN (XVII), Smp. 118–126°, erhalten.

9. *N<sup>ε</sup>-t-Butoxycarbonyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valyl-glycin-äthylester aus NPS-Lys(BOC)-Pro-Val-Gly-OEt (IV) mit HCN/Essigsäure*: Eine Lösung von 1,00 g (1,5 mMol) NPS-Lys(BOC)-Pro-Val-Gly-OEt (IV) in 45 ml 2*N* HCN in Methanol wurde nach Zugabe von 12 ml Eisessig in verschlossenem Gefäß 24 Std. stehengelassen. Sodann wurde eingedampft, der Rückstand mit Essigester und Wasser aufgenommen und die Essigester-Phase nach Abtrennen der wässrigen Schicht noch zweimal mit 2*N* Essigsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden eingedampft, der Rückstand in 20 ml Wasser gelöst und diese Lösung mit fester Pottasche bis zur Sättigung versetzt, wobei sich ein Öl abschied. Es wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Schichten wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, eingedampft und der schaumige, amorphe Rückstand über KOH im Exsikkator getrocknet: 0,77 g (100%); DS: Rf = 0,30 (CHCl<sub>3</sub>-Methanol, 8:2); 0,35 (Dioxan-H<sub>2</sub>O, 9:1), Nachweis mit JRH; einheitlich und identisch mit einem auf andere Weise erhaltenen Vergleichspräparat [26].

10. *N<sup>ε</sup>-t-Butoxycarbonyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-prolyl-t-butylester aus NPS-Lys(BOC)-Val-Tyr-Pro-OBu<sup>t</sup> (V) mit Thioacetamid/Essigsäure*: Zur klaren, gelben Lösung von 2,40 g (3 mMol) NPS-Lys(BOC)-Val-Tyr-Pro-OBu<sup>t</sup> (V) in 20 ml Methanol wurden 0,46 g (6 mMol) Thioacetamid und 5 ml Eisessig gegeben, worauf sich nach kurzer Zeit gelbe Kristalle abschieden. Nach 15 Min. wurde filtriert, der Rückstand mit Methanol gewaschen und Filtrat und Waschflüssigkeit nach Zugabe von etwa dem gleichen Volumen Wasser eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Essigester aufgenommen, die Lösung filtriert und das Filtrat mit Wasser und 2*N* Essigsäure erschöpfend extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden nach Einengen auf etwa 10 ml mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, worauf sich ein farbloses Harz abschied, das abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 0,87 g (44%) H-Lys(BOC)-Val-Tyr-Pro-OBu<sup>t</sup>, schaumig-amorph. DS: Rf = 0,23 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 9:1); 0,55 (43C); einheitlich und identisch mit einem auf andere Weise erhaltenen Vergleichspräparat [27]. Aus dem wässrigen,

<sup>8)</sup> 1,87 g (3 mMol) Z-Lys(BOC)-Lys(BOC)-OMe wurden in 30 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 300 mg 10-proz. Palladiumkohle wie beschrieben hydriert [26]. Nach Abtrennung des Katalysators wurde 0,28 g (3 mMol) Monochloressigsäure in 2 ml Methanol zugegeben und die Lösung abgedampft: 1,77 g (100%), Schaum.

NaHCO<sub>3</sub>-haltigen Filtrat wurden durch Einengen, Sättigen mit NaCl und Extrahieren mit Methylenchlorid noch weitere 0,16 g (8%) Tetrapeptid-Derivat in Form eines leicht trüben Öls erhalten, das dünn-schichtchromatographisch nachweisbare geringe Mengen von Nebenprodukten enthielt.

Bei einem analogen Spaltversuch von II a wurde das Umwandlungsprodukt der NPS-Gruppe isoliert und charakterisiert. Es bestand in der Hauptsache aus Di-*o*-Nitrophenyltrisulfid, NPS-S-NPS (XVIII) (ca. 90%) und Di-*o*-Nitrophenyldisulfid (NPS)<sub>2</sub> (XIX) [17] (ca. 10%). DS: Rf = 0,37 (XVIII), 0,31 (XIX) (Cyclohexan-Benzol, 3:7). Nachweis durch UV.-Absorption. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform wurde XVIII ziemlich rein erhalten: Smp. 164–167° (Lit. [29]: 172–174).

C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	Ber. C 42,34	H 2,37	N 8,23	S 28,26%
(340,39)	Gef. „ 42,45	„ 2,35	„ 8,10	„ 27,35%

Der zu niedrige Schwefelgehalt ist offenbar auf Verunreinigung mit XIX zurückzuführen. Ein ähnliches Gemisch (ca. 90% XVIII und 10% XIX) wurde beim Umsatz von äquimolaren Mengen *o*-Nitrophenylsulfenylchlorid und Thioacetamid in Methanol erhalten. Die Spaltung von II a mit Thioharnstoff ergab ein Gemisch von etwa gleichen Teilen von XVIII und XIX.

**C. Verwendung der NPS-Gruppe bei der «Feststoffträger-Peptidsynthese».** – 1. *H-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* (*Glycin-Harz; VI*): Styrol-Divinylbenzol-Copolymer (2% Divinylbenzol)<sup>9)</sup> wurde nach MERRIFIELD [11 a] chlormethyliert (Cl: 8,28% entspr. 2,34 m Äqu. Cl pro 1 g Harz) und mit BOC-Glycin und Triäthylamin in Essigester umgesetzt. Überschüssige Chlormethyl-Gruppen wurden teilweise in Acetoxymethyl-Gruppen übergeführt. Das Produkt, BOC-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P, enthielt pro g Harz 0,25 ± 0,02 mÄqu. Glycin und 0,11 mÄqu. (0,38%) Cl. 10 g dieses Harzes, entsprechend 2,5 mÄqu. Glycin, wurden nach bekannter Methode [11 c] in *H-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* übergeführt.

2. *NPS-Lys(BOC)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* (*N<sup>α</sup>-o-Nitrophenylsulfenyl-N<sup>ε</sup>-t-butoxycarbonyl-L-lysyl-glycin-Harz; VIII*): Aus 4,64 g (8 mMol) des Dicyclohexylylammoniumsalzes [9] wurde N<sup>α</sup>-*o*-Nitrophenylsulfenyl-N<sup>ε</sup>-*t*-butoxycarbonyl-L-lysin (VII) in Freiheit gesetzt und in 50 ml aminfreiem Dimethylformamid (DMF) gelöst. Zu der klaren gelben Lösung wurde das unter VI erhaltene Glycin-Harz in DMF-feuchtem Zustand gegeben und die Suspension 10 Min. gerührt. Dann wurde eine Lösung von 1,65 g (8 mMol) Dicyclohexyl-carbodiimid in 15 ml Dimethylformamid zugesetzt und während 2 Std. weitergerührt. Nach Filtration wurde das Harz mit Dimethylformamid und Äthanol gewaschen und bei 40–50° im Hochvakuum 16 Std. getrocknet: 10,6 g, leuchtend gelbes Harz.

3. *H-Lys(BOC)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* (*N<sup>ε</sup>-t-Butoxycarbonyl-L-lysyl-glycin-Harz; IX*): 10,6 g NPS-Lys-(BOC)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P (VIII) wurden in 40 ml Methanol und 8,8 ml Eisessig 15 Min gerührt. Dann wurde die Suspension mit 3,55 g (47 mMol) Thioacetamid versetzt und noch 30 Min. gerührt. Anschließend wurde filtriert und mit Methanol, Eisessig und Dimethylformamid gewaschen. Das noch feuchte Harz wurde sodann in einem Gemisch von 72 ml Dimethylformamid und 7 ml Triäthylamin suspendiert, 10 Min. bei Raumtemp. gerührt und abfiltriert. Das Harz war durch adsorbierte Umwandlungsprodukte des Sulfenyl-Restes bräunlich-gelb gefärbt und wurde deshalb noch einmal mit Triäthylamin in Dimethylformamid behandelt und zuletzt mit Dimethylformamid gewaschen, wodurch eine leichte Aufhellung erzielt wurde.

4. *Z-Phe-Lys(BOC)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* (*Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-(N<sup>ε</sup>-t-butoxycarbonyl)-L-lysyl-glycin-Harz; XI*): Das unter 3. erhaltene Harz *H-Lys(BOC)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* (IX) wurde so-gleich nach der Herstellung noch DMF-feucht in 70 ml aminfreiem Dimethylformamid suspendiert und mit 2,82 g (9,4 mMol) *Z-Phe-OH* (X) versetzt. Nach 10 Min. wurden 1,99 g (9,7 mMol) Dicyclohexyl-carbodiimid zugesetzt und das Ganze 2 Std. gerührt. Dann wurde filtriert, mit Dimethylformamid, Eisessig und Methanol gewaschen und bei 40–50° im Vakuum 16 Std. getrocknet: 10,4 g (92%, bezogen auf BOC-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P) leicht bräunliches Harz.

5. *Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-(N<sup>ε</sup>-t-butoxycarbonyl)-L-lysyl-glycin-hydrazid* (XII): 10,0 g (entspr. 2,27 mÄqu. Tripeptid) *Z-Phe-Lys(BOC)-Gly-O-CH<sub>2</sub>-P* (XI) wurden in 100 ml abs. Alkohol suspendiert und nach Zugabe von 25 ml Hydrazinhydrat 6 Std. in verschlossenem Gefäß

<sup>9)</sup> 200–400 mesh, bezogen von der DOW CHEM. CORP., Midland, Mich., USA.

gerührt. Dann wurde filtriert und das Harz mit Alkohol gründlich ausgewaschen. Die Filtrate wurden eingedampft und durch 20 stdg. Stehenlassen im Vakuum über konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  von überschüssigem Hydrazin befreit; 2,0 g kristallines Rohprodukt. Es enthielt neben geringen Mengen nicht identifizierter Nebenprodukte vor allem Acetylhydrazid und Hydrazin-hydrochlorid (aus den im Harz enthaltenen Acetoxymethyl- und Chloromethyl-Gruppen entstanden) als Verunreinigungen, welche durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser entfernt wurden: 400 mg (30%, bezogen auf H-Gly-OCH<sub>2</sub>-P, VI), Smp. 160°,  $[\alpha]_D^{20} = +5,9^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,02$  in Eisessig). DS: Rf = 0,42 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 8:2); 0,35 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 9:1); 0,75 (43C); einheitlich bis auf geringe Mengen von Verunreinigungen und identisch mit einer Vergleichssubstanz, die nach folgender konventioneller Methode hergestellt wurde:

*N $\alpha$ -Benzyloxycarbonyl-N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl-L-lysyl-glycin-methylester*: 5,05 g (40 mMol) Glycin-methylester-hydrochlorid wurden in 150 ml Acetonitril und 17 ml Dimethylformamid suspendiert. Nach Zugabe von 6,0 ml (4,3 g, 43 mMol) Triäthylamin wurde auf  $-5^\circ$  gekühlt und mit 12,8 g (34 mMol) Z-Lys(BOC)-OH [26] in 50 ml Acetonitril versetzt. Eine Lösung von 9,0 g (44 mMol) Dicyclohexyl-carbodiimid in 30 ml Acetonitril wurde sodann unter Rühren bei  $-5^\circ$  zugetropft (30 Min.). Das Gemisch wurde 20 Std. bei  $0^\circ$  und nach Zugabe von 1 ml Eisessig noch 1 Std. bei  $0^\circ$  gerührt, vom ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, die Lösung filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Der ölige Rückstand (20 g) kristallisierte aus Äther-Petroläther; 9,6 g (64,2%), Smp. 86–87°,  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,02$  in Methanol). DS einheitlich, Rf = 0,75 (43C).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_3$  (451,51) Ber. C 58,52 H 7,37 N 9,31% Gef. C 58,78 H 7,48 N 9,24%

*N $\epsilon$ -t-Butoxycarbonyl-L-lysyl-glycin-methylester-monochloroessigsäuresalz*: 9,05 g (20 mMol) Z-Lys(BOC)-Gly-OMe wurden in 80 ml Methanol in Gegenwart von 1,89 g (20 mMol) Monochloroessigsäure und 2 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Das dabei entstandene  $\text{CO}_2$  wurde in einem zweiten, mit Natronlauge gefüllten Hydricergefäß absorbiert (vgl. z. B. [26]). Nach Stillstand der Hydrierung wurde filtriert und bei Raumtemp. eingedampft; 8,5 g Harz, DS einheitlich, Rf = 0,37 (43C). Das Rohprodukt wurde im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

*N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-(N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl)-L-lysyl-glycin-methylester*: Die gesamte Menge (20 mMol) des oben erhaltenen H-Lys(BOC)-Gly-OMe,  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$  wurde in 120 ml Wasser gelöst. Nach Extraktion der Lösung mit Äther wurde die wässrige Schicht bei  $0^\circ$  mit festem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gesättigt und erschöpfend mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Aus 6,1 g (20,4 mMol) Z-Phe-OH, 3,0 ml (3,1 g, 22 mMol) Isobutylchloroformiat und 3,18 ml (2,27 g, 22,5 mMol) Triäthylamin in 40 ml trockenem Essigester wurde auf die übliche Weise eine Lösung des gemischten Anhydrids hergestellt. Der oben erhaltene freie Dipeptidester wurde in 100 ml Essigester gelöst und bei  $-8$  bis  $-10^\circ$  innert 20 Min. zur Lösung des gemischten Anhydrids getropft. Danach wurde 4 Std. bei  $-8$  bis  $-10^\circ$  und 20 Std. bei Raumtemp. gerührt und die farblose Suspension eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und die Lösung bei  $0^\circ$  wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Essigester kristallisiert; 7,2 g (60%), Smp. 157–158°,  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,00$  in Methanol). DS: Rf = 0,75 (43C); 0,87 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 8:1), einheitlich. Zur Analyse wurde noch einmal aus Essigester umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht änderte.

$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{N}_4$  (598,68) Ber. C 62,19 H 7,07 N 9,36% Gef. C 62,20 H 7,32 N 9,37%

*N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-(N $\epsilon$ -t-butoxycarbonyl)-L-lysyl-glycin-hydrazid (XII)* aus Z-Phe-Lys(BOC)-Gly-OMe: Eine Lösung von 1,8 g (3 mMol) Z-Phe-Lys(BOC)-Gly-OMe in 60 ml abs. Alkohol wurde mit 6,0 ml Hydrazinhydrat versetzt, 24 Std. bei Raumtemp. stehengelassen und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum über konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  längere Zeit getrocknet; 1,8 g (100%) kristallines Material; nach Umkristallisieren aus Äthanol; 1,65 g (92%), Smp. 162–163°,  $[\alpha]_D^{20} = +6,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,04$  in Eisessig); DS: Rf = 0,42 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 8:2); 0,35 ( $\text{CHCl}_3$ -Methanol, 9:1); 0,75 (43C); Nachweis mit JRH, einheitlich.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_6$  (598,68) Ber. C 60,18 H 7,07 N 14,04% Gef. C 60,20 H 7,29 N 13,81%

Für die Ausführung spezieller analytischer Arbeiten danken wir den Herren Dres. HÜRZELER, NEHER und PADOWETZ, sowie den Herren VON ARX und SPRECHER.

## SUMMARY

The selective cleavage of the N-sulphenyl protecting group from amino-acids and peptides containing additional acid-labile protecting residues has been investigated. Among various nucleophilic reagents tested for their ability to effect rapid and specific removal of the N-sulphenyl groups, hydrogen cyanide, sulfurous acid and thioacetamide have been found to be particularly suitable. The application of this method to the solid phase synthesis of peptides is described and discussed.

Entwicklungslaboratorien der CIBA AG, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

## LITERATURVEREZEICHNIS

- [1] R. SCHWYZER, «Protides of the Biological Fluids», S. 27, Elsevier, Amsterdam 1961; H. KAPPELER, Proceedings of the 5th European Peptide Symposium, S. 3, Pergamon Press, London 1963; B. RINIKER, *Metabolism* 13, 1032 (1964); K. HOFMANN & H. YAJIMA, *Recent Progress in Hormone Research* 13, 41 (1962); H. ZAHN, *Naturwissenschaften* 52, 99 (1965).
- [2] a) R. SCHWYZER, W. RITTEL, H. KAPPELER & B. ISELIN, *Angew. Chem.* 72, 915 (1960); b) R. SCHWYZER & H. KAPPELER, *Helv.* 46, 1550 (1963); c) R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER, W. RITTEL & H. ZUBER, *ibid.* 46, 1975 (1963); d) R. SCHWYZER & P. SIEBER, *ibid.* 49, 134 (1966).
- [3] R. GEIGER, K. STURM & W. SIEDEL, *Chem. Ber.* 97, 1207 (1964); E. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 47, 1294 (1964); E. SCOFFONE, F. MARCHIORI, A. M. TAMBURRO & R. ROCCHI, *Gazz. chim. ital.* 94, 695 (1964); E. SCHROEDER, *Liebigs Ann. Chem.* 681, 241 (1965); E. WÜNSCH & A. ZWICK, *Chem. Ber.* 97, 3305 (1964); K. HOFMANN, R. SCHMIECHEN, R. D. WELLS, Y. WOLMAN & N. YANAIHARA, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 611 (1965).
- [4] L. A. CARPINO, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 4427 (1957); F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, *ibid.* 79, 4686 (1957); G. W. ANDERSON & A. C. MCGREGOR, *ibid.* 79, 6180 (1957); R. SCHWYZER, P. SIEBER & H. KAPPELER, *Helv.* 42, 2622 (1959).
- [5] R. W. ROESKE, *Chemistry & Ind.* 1959, 1121; E. TASCHNER, B. LIBEREK, C. WASIELEWSKI & J. BIERNAT, *Angew. Chem.* 71, 743 (1959); G. W. ANDERSON & F. M. CALLAHAN, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 3359 (1960).
- [6] H. C. BEYERMAN & J. S. BONTEKOE, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 81, 691 (1962); F. M. CALLAHAN, G. W. ANDERSON, R. PAUL & J. F. ZIMMERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 201 (1963).
- [7] Siehe z. B. Zusammenfassungen: R. A. BOISSONNAS, *Adv. org. Chemistry* 3, 159 (1963); E. SCHROEDER & K. LÜBKE, «The Peptides», Vol. I, S. 3, Academic Press, New York 1965.
- [8] L. ZERVAS, D. BOROVAS & E. GAZIS, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3660 (1963); J. GOERDELER & A. HOLST, *Angew. Chem.* 71, 775 (1959).
- [9] L. ZERVAS & C. HAMALIDIS, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 99 (1965).
- [10] J. C. ANDERSON, M. A. BARTON, R. A. GREGORY, P. M. HARDY, G. W. KENNER, J. K. MACLEOD, J. PRESTON, R. C. SHEPPARD & J. S. MORLEY, *Nature* 204, 933 (1964); *idem*, *Acta chim. hung.* 44, 187 (1965); K. PODUŠKA, V. GUT, W. ZIMMERMANNOVÁ, J. RUDINGER & F. ŠORM, *ibid.* 44, 165 (1965).
- [11] a) R. B. MERRIFIELD, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2149 (1963); b) *idem*, *ibid.* 86, 304 (1964); c) *idem*, *Biochemistry* 3, 1385 (1964); d) *idem*, *Science* 150, 178 (1965).
- [12] J. MEIENHOFER, *Nature* 205, 73 (1965).
- [13] O. FOSS, *Acta chem. scand.* 7, 307 (1947).
- [14] H. Z. LECHER & E. M. HARDY, *J. org. Chemistry* 20, 475 (1955).
- [15] R. L. LETSINGER, J. FONTAINE, V. MAHADEVAN, D. A. SCHEXNAYDER & R. E. LEONE, *J. org. Chemistry* 29, 2615 (1964).
- [16] B. EKSTRÖM & B. SJÖDBERG, *Acta chem. scand.* 19, 1245 (1965).
- [17] TH. ZINCKE & F. FARR, *Liebigs Ann. Chem.* 391, 57 (1912).
- [18] E. VINKLER & F. KLIVÉNYI, *Magyar Kém. Folyóirat* 65, 451 (1959); *Chem. Abstr.* 54, 17304 (1960).

- [19] N. KHARASCH, S. J. POTEMPA & H. L. WEHRMEISTER, *Chem. Reviews* **39**, 269 (1946).  
 [20] M. BODANSZKY & J. T. SHEEHAN, *Chemistry & Ind.* **1964**, 1423.  
 [21] C. G. GREIG & D. H. LEABACK, *Nature* **188**, 310 (1960).  
 [22] M. H. HUBACHER, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II, 455, J. Wiley & Sons 1943.  
 [23] R. E. PUTNAM & W. H. SHARKEY, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6526 (1957).  
 [24] N. KHARASCH, W. L. WEHRMEISTER & W. TIGERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1612 (1947).  
 [25] D. VORLÄNDER & E. MITTAG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **52**, 413 (1919).  
 [26] R. SCHWYZER & W. RITTEL, *Helv.* **44**, 159 (1961).  
 [27] R. SCHWYZER, B. RINIKER & H. KAPPELER, *Helv.* **46**, 1541 (1963).  
 [28] J. C. SHEEHAN & D. D. H. YANG, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1154 (1958).  
 [29] V. O. LUKASHEVICH & M. M. SERGEEVA, *Z. obšč. Chim.* **79**, 1493 (1949).

## 151. Korrelation von IR.-Absorptionsfrequenzen der Silbersalze von Carbonsäuren mit Substituentenkonstanten

von C. Pascual und W. Simon

(5. III. 66)

Im Rahmen von Untersuchungen der sterischen Beeinflussung der Acidität von Carbonsäuren [1] hat sich gezeigt, dass sich die IR.-Absorptionsfrequenzen der asymmetrischen Streckschwingung der Carboxylatgruppen in Silbersalzen von Carbonsäuren [2] mit den TAFT'schen Substituentenkonstanten  $\sigma^*$  [3] korrelieren lassen. Diese in der Figur für 24 Salze dargestellte Korrelation ist unabhängig von der sterischen Umgebung der Carboxylatgruppe in hohem Masse erfüllt. So betragen z. B.  $\tilde{\nu}_{as}$  für die Salze von *trans*-Decalin-2 $\beta$ -carbonsäure und *trans*-Decalin-2 $\alpha$ -carbonsäure 1571 bzw. 1570  $\text{cm}^{-1}$  1).

Als Folge der sehr kleinen Standardabweichung der  $\tilde{\nu}_{as}$ -Werte von 3  $\text{cm}^{-1}$  um die Regression

$$\tilde{\nu}_{as} = 1579,2 + 37,8 \sigma^*$$

von  $\tilde{\nu}_{as}$  auf  $\sigma^*$  kann man durch eine Messung der Lage der IR.-Absorption der Silbersalze von Carbonsäuren die  $\sigma^*$ -Werte bestimmen. Aus der Regression

$$\sigma^* = 0,026 \tilde{\nu}_{as} - 41,02$$

von  $\sigma^*$  auf  $\tilde{\nu}_{as}$  ergibt sich eine Standardabweichung um die Regression von 0,09 für  $\sigma^*$ .

**Experimentelles.** – Die IR.-Spektren wurden an Kaliumbromid-Presslingen (0,5 bis 1,0 mg Silbersalz in 700 mg KBr) mit einem Spektrometer PERKIN-ELMER Modell 125 aufgenommen. Es erfolgte jeweils eine Eichung mittels der Banden von Wasserdampf; erzielte Genauigkeit der Frequenzmessung  $\pm 0,5 \text{ cm}^{-1}$ . – Herstellung der Silbersalze: 0,005 Mol Carbonsäure in 12 ml Wasser mit 1N Natriumhydroxid bis zu leichter Färbung von Phenolphthalein versetzt. Das Silbersalz wurde anschliessend durch tropfenweise Zugabe von 0,005 Mol Silbernitrat in 1 ml Wasser bei Zimmertemperatur unter Rühren gefällt, abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen, und 1 Std. bei 25°/30 Torr getrocknet.

1) Den Herren Prof. Dr. J. SICHER und W. G. DAUBEN danken wir für die Überlassung einer Probe *trans*-Decalin-2 $\beta$ - bzw. -2 $\alpha$ -carbonsäure.