

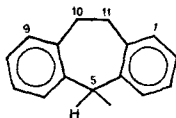
53. Eigenschaften und Verwendbarkeit des 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl-Rests (= 5-Dibenzosuberyl-Rests) als neue Schutzgruppe für Amine, Aminosäuren, Alkohole, Thiole und Carbonsäuren

von **Janos Pless**

Sandoz A.G., Pharma Departement, Chemische Forschung, CH-4002 Basel

(8. XII. 75)

Properties and suitability of the 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl group (= 5-dibenzosuberyl group) as a new protecting group for amines, amino-acids, alcohols, thiols and carboxylic acids. – *Summary.* – The 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl group (5-dibenzosuberyl group):



has been found useful for protecting amines, alcohols, thiols, and carboxylic acids.

Furthermore, the investigated 5-amino compounds are extremely stable in strongly acidic media (*e.g.* in hydrogen bromide) and still the amino group is easily cleaved under mild conditions, such as those used for N-trityl compounds (*e.g.* boiling in dilute acetic acid or catalytic hydrogenation).

Hence this ring system could be a valuable and adaptable protecting group, especially in peptide chemistry.

1. Einführung. – Als säurelabile Schutzgruppe hat die *N-t*-Butoxy-Gruppe längst eine ausgedehnte Anwendung in der Peptidchemie gefunden [1]. Trotz erheblicher Bemühungen ist es dagegen noch nicht gelungen, die Tritylgruppe für den Schutz der α - oder ω -Amino-Funktionen der Aminosäuren beim Aufbau einer Peptidkette routinemässig einzusetzen. Bei den N-Trityl-Verbindungen wird zwar die wichtigste Forderung erfüllt, die man heutzutage an eine Schutzgruppe stellt, nämlich ihre Entfernbareit unter äusserst schonenden Bedingungen, doch bereiten die umständliche Einführung des Trityl-Rests, seine zu hohe Säureempfindlichkeit und die sterische Hinderung bei Kupplungsreaktionen Probleme, die nur schwer oder gar nicht überwindbar sind [2].

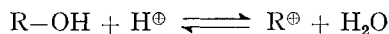
Bei der Suche nach anderen, besser verwertbaren N-Alkyl- oder N-Aryl-Schutzgruppen wurden sehr viele Verbindungen überprüft. So wurden unter anderem N-Dibenzyl- und N-Diphenylmethyl-aminosäuren hergestellt [3] [4], die eine viel höhere Stabilität als die entsprechenden N-Trityl-Verbindungen aufweisen, gleichzeitig jedoch zu wesentlich energischeren Abspaltungsbedingungen führten und deswegen noch nicht zur praktischen Anwendung gelangen konnten.

2. Auswahl einer geeigneten N-Alkyl- oder N-Aryl-Schutzgruppe für Amine und Aminosäuren. – Ziel der Bemühungen war deshalb das Auffinden einer neuen N-Alkyl- oder N-Aryl-Schutzgruppe, die man mit Hilfe des entsprechen-

den Halogenids bequem einführen kann und die sich unter ähnlich milden Bedingungen wie die Tritylgruppe entfernen lässt, jedoch bei den Peptidkupplungen und den üblichen Aufarbeitungsprozessen nicht abgespalten wird.

Für die Auswahl einer geeigneten Arylgruppe erwiesen sich die physikalisch-chemischen Messungen von *Berti* [5], *Rumpf* [6] und *Looker* [7] bezüglich der Stabilität verschiedener Carbenium-Ionen als sehr wichtig. Als Mass für die Beständigkeit dieser Ionen und die Dissoziationsbereitschaft der entsprechenden Alkohole wurden die $pK_{R^{\oplus}}$ -Werte anhand des folgenden Hydrolyse-Schemas berechnet:

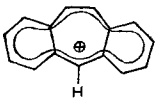
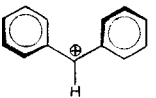
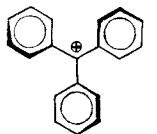
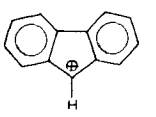
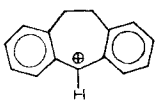
Schema 1



$$K_{R^{\oplus}} = \frac{[R-OH] \cdot [H^{\oplus}]}{[R^{\oplus}] \cdot [H_2O]}$$

Die Tabelle 1 enthält die $pK_{R^{\oplus}}$ -Werte der Carbenium-Ionen einiger Aralkylsysteme.

Tabelle 1. $pK_{R^{\oplus}}$ -Werte der Carbenium-Ionen einiger Aralkylsysteme

Struktur R^{\oplus}	$pK_{R^{\oplus}}$	Struktur R^{\oplus}	$pK_{R^{\oplus}}$		
	I	-3,7		IV	-13,3
	II	-6,6		V	-14,0
	III	-8,0			

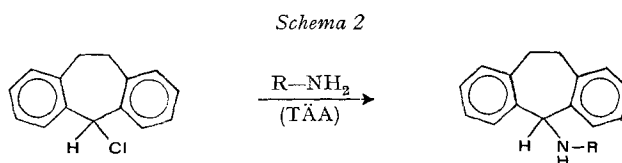
Wie erwartet, zeigten die synthetisierten Aminoverbindungen, welche die Aralkyl-Reste der Tabelle 1 enthielten, eine vom 5-Amino-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl- zum 9-Aminofluorenyl-Derivat zunehmende Stabilität gegenüber der Einwirkung von Säuren. So waren z.B. die Aminosäure-Derivate mit dem Ringsystem I derartig labil, dass sie zum grössten Teil schon bei der Herstellung eine Autohydrolyse erlitten. Dagegen konnten die analog gebauten Derivate mit den Ringsystemen IV und V nur unter extrem sauren Bedingungen hydrolysiert werden und fielen ausserdem durch ihre schlechte Gewinnbarkeit auf. Unter diesen Aspekten erschien der 10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl-Rest (im folgenden als Dibenzosuberylyl- oder Sub-Rest bezeichnet) aufgrund des «mittleren» $pK_{R^{\oplus}}$ -Wertes des entsprechenden Carbe-

nium-Ions III als aussichtsreichste Lösung bei der Suche nach einer neuen und allgemeiner verwendbaren Amino-Schutzgruppe. Dies umso mehr, als einige Amino-Verbindungen dieses Typs wegen ihrer pharmakologischen Aktivität in der Literatur bereits beschrieben wurden [8]. Bei einzelnen Derivaten war die Kinetik der Säurehydrolyse Ziel einer Untersuchung [9].

Das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Schutzgruppen-Reagentien und der entsprechenden Amin-Derivate ist vor allem auf die unterschiedliche Bildungstendenz der bei Substitution und Hydrolyse intermediär auftretenden Carbenium-Ionen (I bis V) zurückzuführen. Die Entstehung von I erfolgt besonders leicht, da seine innere Stabilität, infolge des Auftretens von *Hückel*-Aromatizität (insgesamt 14 π -Elektronen), einer hohen sterischen Abschirmung und einer planaren Konformation, die eine weitgehende, mesomere Verteilung der positiven Ladungsdichte auf das gesamte Ringsystem begünstigt, sehr gross ist. Ähnlich zu beurteilen sind die Verhältnisse im Fall des Carbenium-Ions II, welches in sterischer Hinsicht durch die einzelnen Phenylringe und ihre propellerartige Verdrehung einen möglicherweise noch höheren Schutz geniesst, wodurch sich aber gleichzeitig die Überlappung der π -Elektronen-Orbitale verschlechtert, so dass trotz des Vorliegens von *Hückel*-Aromatizität ein Abfall des pK_R^{\oplus} -Wertes stattfindet. Auch bei den Carbenium-Ionen IV und V liefert die Stabilitätsbetrachtung eine zwanglose Erklärung der experimentellen Befunde. Bei ihnen führt der Verlust an *Hückel*-Aromatizität und die herabgesetzte Wirksamkeit weiterer stabilisierender Faktoren zu den tiefen pK_R^{\oplus} -Werten der Tabelle 1 und dem festgestellten Reaktionsverhalten der entsprechenden Systeme.

Aufgrund dieser vergleichenden Beurteilung bot sich die Verwendung des Dibenzosuberyl-Restes als die günstigste Kompromisslösung an. Das zu einer leichten Durchführung von Substitutionsreaktionen nach dem S_N1 -Mechanismus notwendige Dissoziations-Bestreben des Dibenzosuberylchlorids war als ausreichend anzusehen. Da ausserdem die entstehenden Carbenium-Ionen infolge des elektrophilen Charakters des Zentral-Kohlenstoffatoms für das Auftreten säurechloridartiger Eigenschaften sorgen, war eine rasche und quantitative Umsetzung mit nucleophilen Reaktionspartnern, wie z.B. Aminen, Aminosäuren, Alkoholen und ähnlichen Verbindungen, zu erwarten. Des weiteren sollten die entstehenden Produkte gegenüber ähnlich gebauten Derivaten eine günstigere Stabilität besitzen, wodurch sich einige Möglichkeiten zur leichten Wiederentfernbarkeit des Dibenzosuberyl-Restes durch besondere Methoden der sauren Hydrolyse oder durch schonende Hydrierung abzuzeichnen begannen. Dies konnte im folgenden experimentell bestätigt werden. Dagegen wird eine alkalische Hydrolyse nach dem S_N2 -Mechanismus, z.B. durch Hydroxid- und Alkoxid-Ionen, durch die sterische Abschirmung des Zentral-Kohlenstoffatoms verhindert, da vor allem der in den *ortho*-Stellungen angeordnete Äthylenbügel des Dibenzosuberyl-Restes einer zu starken rückwärtigen Annäherung solcher Agenzien wirksam im Wege steht.

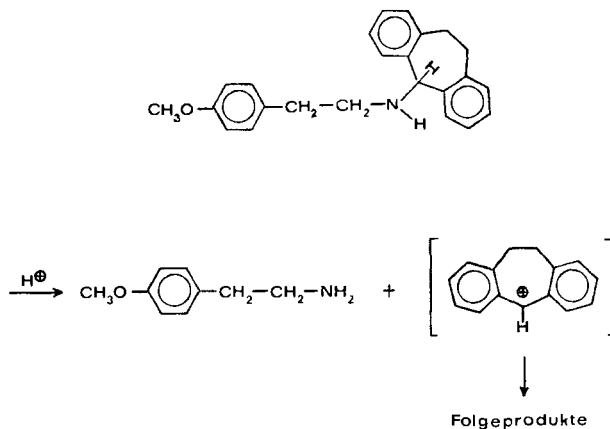
3. Der Dibenzosuberyl-Rest (= Sub-Rest) als Amino-Schutzgruppe. – Der Dibenzosuberyl-Rest lässt sich leicht und quantitativ mittels Dibenzosuberylchlorid (ein käufliches oder einfach herzustellendes Reagens) in Gegenwart einer Base, wie z.B. Triäthylamin (TÄA), in organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur einführen.



Die am N-Atom substituierten Sub-amin-Verbindungen fallen als amorphe oder ölige Substanzen an, lassen sich aber fast immer als kristalline Hydrochloride isolieren.

Die nachfolgende Tabelle 2 fasst einige der wichtigsten Stabilitätsversuche mit der Modellverbindung *N*-Dibenzosuberyl-2-(4-methoxyphenyl)-äthylamin zusammen (Schema 3), wobei die Spaltung dünn-schicht-chromatographisch verfolgt wurde. Die einzelnen Angaben zur Stabilität beziehen sich hierbei auf eine vergleichende, halb-quantitative Auswertung.

Schema 3

Tabelle 2. Stabilität von *N*-Dibenzosuberyl-2-(4-methoxyphenyl)-äthylamin

Spaltungsmittel ^{a)}	Dauer [Std.]	Temperatur [°C]	Stabilität
HCl/Dioxan 5 N ^{b)}	72	22°	stabil
HBr/ACOH 4 N	24	22°	stabil
BBr ₃ /CH ₂ Cl ₂ ^{c)}	1	22°	stabil
HBr, flüssig	1		stabil
TFE/CH ₂ Cl ₂ 10% ^{d)}	1	22°	spurenweise Abspaltung
TFE 100%	1	22°	spurenweise Abspaltung
HCl/Dioxan 5 N	1	Rückfluss	10proz. Abspaltung
TFE/CH ₂ Cl ₂ 10%	72	22°	30proz. Abspaltung
TFE/CH ₂ Cl ₂ 10%	1	Rückfluss	30proz. Abspaltung
Essigsäure/Wasser 60%	1	Rückfluss	30proz. Abspaltung
Essigsäure/Wasser 60%	3	Rückfluss	vollständige Abspaltung
TFE 100%	1	Rückfluss	vollständige Abspaltung
Pd/H ₂ in Methanol	0,5	22°	vollständige Abspaltung

^{a)} Konzentration: 10 mg/1 ml Spaltungsmittel.

^{b)} Die entsprechende Trityl-Verbindung wird innerhalb von 20 Min. vollständig gespalten.

^{c)} Lediglich Abspaltung der Methoxygruppe.

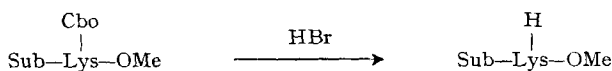
^{d)} TFE = Trifluoressigsäure.

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass sich die *N*-Sub-Gruppierung gegenüber Chlor- oder sogar Bromwasserstoff in organischen Lösungsmitteln tagelang beständig verhält, Bedingungen, unter denen die entsprechenden *N*-Trityl- oder *N*-Boc-Verbindungen schon nach wenigen Minuten gespalten wären. Die bemerkenswerte

Stabilität der geprüften N-Sub-Verbindung gegenüber Bromwasserstoffsäure in Eisessig zeigt deutlich, dass der Sub-Rest als Schutzgruppe in dieser Hinsicht sogar dem Cbo-Rest¹⁾ überlegen ist. Bortribromid in Methylenchlorid entfernt die Methoxygruppe, lässt aber die N-Sub-Verbindung als solche intakt. Trotzdem kann die Abspaltung des Sub-Restes unter vergleichsweise milden Bedingungen vorgenommen werden, und zwar in Analogie zu den Trityl-Verbindungen durch einfaches Aufkochen in verdünnter Essigsäure oder durch katalytische Hydrierung.

4. Die Verwendung des Dibenzosuberyl-Restes als Schutzgruppe in der Peptid-Chemie. – *Der Dibenzosuberyl-Rest als N- α -Aminosäure-Schutzgruppe.* Versucht man den Sub-Rest bei einer α -Aminosäure zum Schutz der Aminogruppe einzuführen, so stösst man zunächst auf ähnliche Schwierigkeiten wie bei der Herstellung der N-Trityl-aminosäuren. Die direkte Umsetzung zwischen α -Aminosäuren und Sub-chlorid in wässrigem alkalischem Milieu liefert wegen der rasch einsetzenden Hydrolyse des Chlorids zum entsprechenden Alkohol nur schlechte Ausbeuten an gewünschten Derivaten. Eine wesentlich bessere Synthesevariante wird durch die Benützung der Phasen-Transfer-Katalyse erreicht. Die bisher erzielten Ausbeuten liegen bei etwa 40%, jedoch befindet sich die Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen noch im Anfangsstadium. Der Umweg über die Aminosäureester mit anschliessender alkalischer Verseifung hat sich trotz den hierfür notwendigen höheren Temperaturen als vorläufig beste Methode zur Gewinnung der N-Sub-aminosäuren erwiesen. Bei diesem Prozess konnten keinerlei Anzeichen einer Racemisierung festgestellt werden. Die Erhaltung der optischen Reinheit zeigt sich in den korrekten Drehwerten der im Anschluss an die Entfernung der Sub-Schutzgruppe isolierten L-Aminosäuren. Desgleichen beweist das Nichtauftreten des *allo*-Ile-Piks bei der Aminosäureanalyse der hergestellten Verbindung Sub-Ile-OH die racemisierungsfreie Verseifung. Die Tabelle 3 bringt für eine Anzahl Sub-aminosäure-Derivate neben einigen anderen Angaben die entsprechenden optischen Daten.

Die Beständigkeit der durch den Sub-Rest geschützten α -Aminosäuren zeigt im Vergleich mit anderen Sub-amin-Derivaten (s. Tab. 2) einige wesentliche Unterschiede. Wie aus der nachfolgenden Tabelle 4 hervorgeht, reagieren diese Verbindungen auf eine Säurebehandlung viel empfindlicher. *So wird z.B. der Sub-Rest bei den α -Aminosäuren nicht nur durch Bromwasserstoffsäure in Eisessig, sondern auch durch verdünnte Trifluoressigsäure (TFE) in Methylenchlorid oder durch Ameisensäure quantitativ abgespalten. Diesbezüglich erweisen sich die Sub-aminosäuren den Boc-aminosäuren recht ähnlich, bleiben jedoch im Gegensatz hierzu in Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoff-haltigen organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Methanol oder Dioxan, vollständig stabil. Des weiteren ist es als aussergewöhnlich zu bezeichnen, dass die α -N-Sub-aminosäuren auch in flüssiger Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur während mindestens einer Stunde stabil bleiben, was mit Hilfe der gewählten Modellsubstanz Sub-Lys(-Cbo)-OMe gezeigt werden konnte. Dies sind Bedingungen, unter denen der ϵ -Cbo-Rest quantitativ abgespalten wird.*

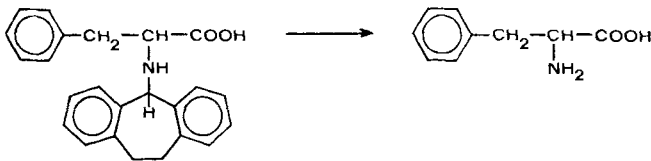


¹⁾ Nach den IUPAC-IUB-Nomenklatur-Regeln: Cbz oder Z.

Tabelle 3. Analytische Daten einiger *N*-Dibenzosuberyl- α -aminosäure-Derivate

Verbindung	Zers.-P.	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20}$, $c = 5$
Sub-Ala-OMe · HCl	146-148°	82%	- 0,3 in MeOH
Sub-Ala-OH · HCl	200°	45%	- 3,0 in DMF ^a
Sub-Gly-OMe · HCl	148-151°	93%	-
Sub-Gly-OH · HCl	156°	94%	-
Sub-Ile-OMe	Basc/Öl	76%	+ 36,5 in MeOH
Sub-Ile-OH · HCl	122-124°	89%	+ 32,7 in DMF + 51,6 in MeOH
Sub-Leu-OEt · HCl	107-109°	31%	+ 17,6 in MeOH
Sub-Leu-OH · HCl	206-210°	87%	+ 40,8 in MeOH + 13,4 in DMF
Sub Sub-Lys-OMe · 2HCl	158-161°	48%	+ 18,9 in MeOH
Sub Sub-Lys-OH	130°	98%	+ 26,5 in DMF
Sub-Phe-OMe · HCl	143-146°	86%	+ 28,5 in MeOH
Sub-Phe-OH · HCl	105-110°	88%	+ 33,4 in DMF
Sub Sub-Ser-OH · 2HCl	108-119°	75%	+ 31,4 in DMF
Sub-Ser-OH · HCl	125-137°	95%	+ 29,9 in DMF

a) DMF = Dimethylformamid.

Tabelle 4. Stabilität von α -*N*-Dibenzosuberyl-phenylalanin

Spaltungsmittel	Dauer [Std.]	Temperatur [°C]	Stabilität
HCl/Dioxan, 5 N	16	22°	stabil
HBr, flüssig	1		stabil
HCOOH/CH ₂ Cl ₂ , 50%	2	22°	vollständige Abspaltung
TFE/CH ₂ Cl ₂ , 10%	0,5	22°	vollständige Abspaltung
BBr ₃ /CH ₂ Cl ₂	0,5	22°	vollständige Abspaltung
HBr/Eisessig, 4 N	1	22°	vollständige Abspaltung
Essigsäure/Wasser, 60%	1	Rückfluss	vollständige Abspaltung
H ₂ /Pd (Methanol)	1	22°	vollständige Abspaltung

Durch kurzes Aufkochen in verdünnter Essigsäure lässt sich aber der Sub-Rest wiederum wie der Trityl-Rest vollständig entfernen. Für das unterschiedliche Abspaltungsverhalten der N-Sub-aminosäuren im Vergleich mit den N-Sub-aminen sind offenbar die induktiven und weitere Effekte der benachbarten α -Carbonylgruppe verantwortlich zu machen.

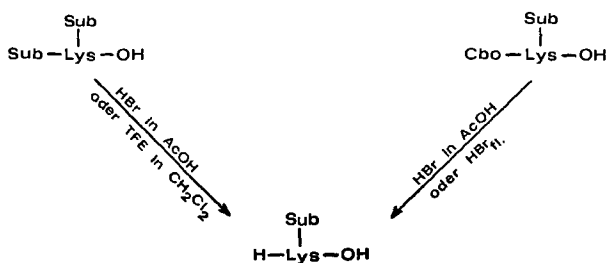
Durch die Einführung des Sub-Restes wird die Basizität der Aminogruppe zwar etwas abgeschwächt, aber, wie es die pK_B -Werte der Tabelle 5 belegen, im ganzen nicht unterdrückt, so dass sich die entsprechenden Hydrochloride immer noch leicht herstellen lassen. Doch werden die Amine durch den sterischen Effekt der Sub-Gruppe vor weiterer Alkylierung oder Acylierung geschützt. Man kann somit von einer echten Schutzgruppe sprechen.

Tabelle 5. Dissoziationskonstanten einiger N-Dibenzosuberyl-aminoessigsäure-Derivate in Dioxan/Wasser 1:1

Verbindung	pK_B
Sub-Gly-OH	8,26
Sub-Ala-OH	7,95
Sub-Leu-OH	7,80
Sub-Ile-OH	7,40
Sub-Phe-OH	7,07

5. Der Dibenzosuberyl-Rest als Schutzgruppe für Seitenketten-Funktionen. – 5.1. *Der Dibenzosuberyl-Rest als ω -N-Aminosäure-Schutzgruppe.* Substituiert man eine Aminogruppe in der Seitenkette einer Aminosäure mit dem Sub-Rest, z.B. in der ϵ -Stellung des Lysins, so verhalten sich die Verbindungen gegenüber einer Säurebehandlung ebenso stabil, wie es für die Amine der Tabelle 2 gezeigt wurde. Die unterschiedliche Stabilität der α -N- und ϵ -N-Sub-Derivate erlaubt eine selektive Abspaltung der einzelnen Schutzgruppen [10], wie es im *Schema 4* dargestellt wird.

Schema 4



Die erhöhte Beständigkeit der Sub-Gruppe in der ϵ -Stellung ist von besonderem Interesse, vor allem im Fall einer *Solid-Phase-Synthese*. Für den ϵ -Aminoschutz des Lysins wurde bislang meistens die Cbo-Gruppe verwendet, die aber im Verlauf der mehrmals durchzuführenden Abspaltung der α -Boc-Schutzgruppe mittels Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff/Dioxan selber in steigendem Masse eliminiert wird.

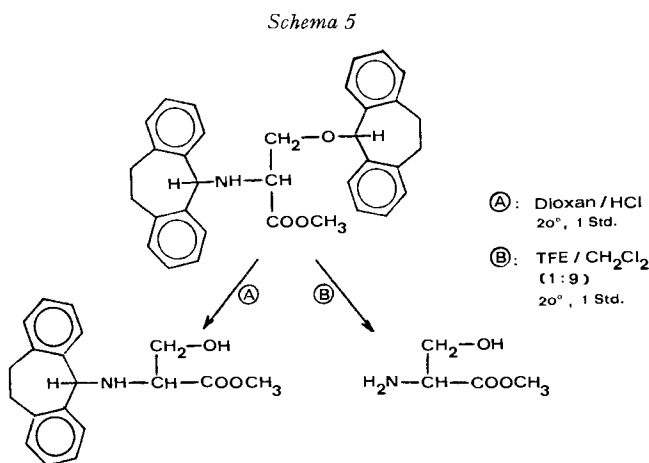
Die nachfolgenden Angaben der Tabelle 6 zeigen eindeutig, dass sich ϵ -N-Sub-Lysin gegenüber einer Behandlung mit Chlorwasserstoff/Dioxan im Gegensatz zu ϵ -N-Cbo-Lysin völlig resistent verhält. Der ϵ -N-Sub-Rest bleibt auch in flüssigem Bromwasserstoff stabil! Bei der Verwendung von verdünnter Trifluoressigsäure hingegen besitzen beide Derivate nur eine bedingte Stabilität.

Tabelle 6. Beständigkeit von H -Lys-OH und H -Lys-OH gegenüber 5N HCl/Dioxan bzw. gegenüber 10proz. TFE/CH₂Cl₂ bei 20° (Konz. = 10 mg/ml)

Dauer [Std.]	Sub Spaltung ^{a)} von H-Lys-OH durch		Cbo Spaltung ^{a)} von H-Lys-OH durch	
	5N HCl/Dioxan	10proz. TFE/CH ₂ Cl ₂	5N HCl/Dioxan	10proz. TFE/CH ₂ Cl ₂
2	Keine	Keine	10%	Keine
24	Keine	5%	20%	5%
48	Keine	10%	30%	10%
168	Keine	30%	90%	30%

a) Geschätzt mittels DC.

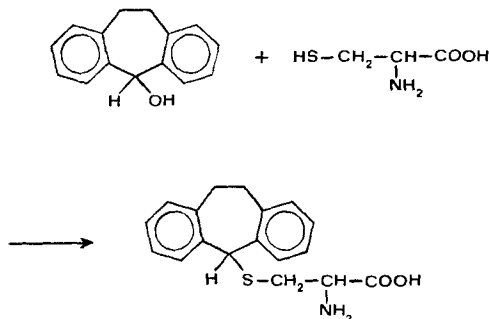
5.2 Der Dibenzosuberyl-Rest als Hydroxy-Schutzgruppe. Die Eigenschaften und die Stabilitäten von Dibenzosuberyläthern wurden am Beispiel des N,O-Bis-dibenzosuberyl-serin-methylesters untersucht, der leicht aus Serin-methylester und Dibenzosuberylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin zugänglich ist. Es hat sich gezeigt, dass in Dibenzosuberyl-Derivaten die Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung eine wesentlich höhere Säurelabilität als die Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung aufweist, und es kann demnach, wie in dem unten angegebenen Formelschema dargestellt, eine selektive Abspaltung der Schutzgruppen durchgeführt werden.



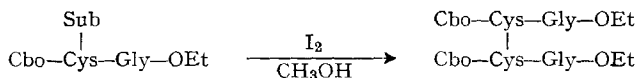
Dibenzosuberyl-aryläther sind ebenfalls leicht herstellbar (z.B. von Tyrosin) und verhalten sich ebenso säurelabil wie die Dibenzosuberyl-alkyläther (z.B. von Serin).

5.3. *Der Dibenzosuberyll-Rest als Sulfhydryl-Schutzgruppe.* Die Einführung des Sub-Restes gelingt, im Gegensatz zu den bisherigen Methoden einer Verwendung von Sub-chlorid, mit dem entsprechenden Alkohol in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel. Die Ausbeute an kristallinem Thioäther beträgt etwa 60%.

Schema 6



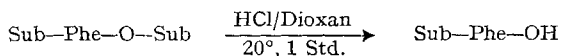
Auch andere Cystin-Derivate, wie z.B. Amide, Säuren, Aktivester und Cbo-Verbindungen, wurden in kristalliner Form erhalten (siehe exper. Teil). Die Stabilität dieser Thioäther entspricht etwa derjenigen der von *Hanson & Law* beschriebenen Dimethoxybenzylhydryl-Verbindungen [4], d.h. sie sind beständig gegen chlorwasserstoffhaltige organische Lösungsmittel, besitzen ausreichende Stabilität gegen Trifluoressigsäure, werden aber teilweise durch Bromwasserstoff in Eisessig gespalten. Die vollständige Entfernung des S-Sub-Restes gelingt entweder reduktiv mit Quecksilber(II)-acetat [11] oder oxydativ mit Jod in Methanol oder Essigsäure [12], wie es im Fall der Modells substanz Cbo-Cys-(Sub)-Gly-OEt gezeigt werden konnte.



Schmelzpunkt und optische Drehung dieses Cystin-Derivats waren mit den entsprechenden Werten einer Vergleichssubstanz [13] identisch.

5.4. *Der Dibenzosuberyll-Rest als Carboxyl-Schutzgruppe.* Die Einführung erfolgt wie üblich am besten in wasserfreiem Milieu durch Dibenzosuberyllchlorid in Gegenwart von Triäthylamin. Die entsprechenden Carbonsäureester sind säurelabil und verhalten sich ähnlich wie die *t*-Butylester, d.h. man kann sie durch Chlorwasserstoff in organischen Lösungsmitteln und durch Trifluoressigsäure hydrolysieren, zusätzlich aber auch durch katalytische Hydrierung spalten.

Die unterschiedliche Stabilität der N- und O-substituierten Sub-aminosäure-Derivate ermöglicht auch hier eine selektive Abspaltung der Schutzgruppen, was im Fall des N-Sub-phenylalanin-dibenzosuberyllesters gezeigt werden konnte.

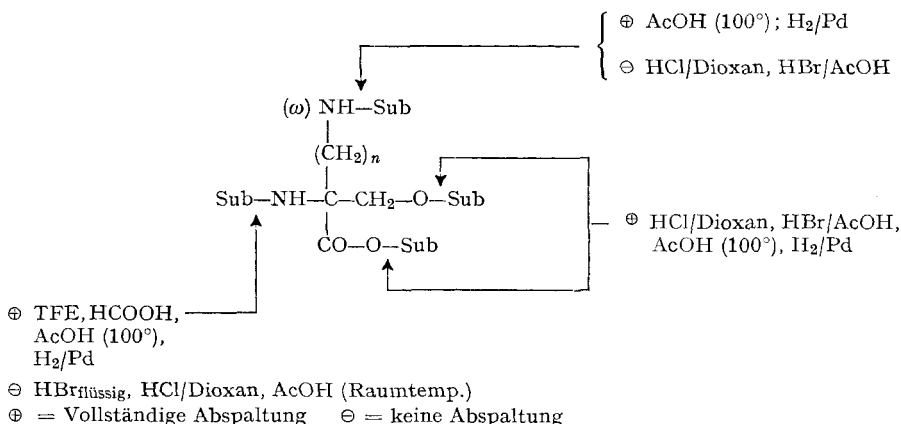


5.5. *C-Aralkylierungen mit Dibenzosuberyllchlorid.* Aktivierte aromatische Systeme wie Indole werden bei der Umsetzung mit Dibenzosuberyllchlorid nicht nur am Seitenketten-Stickstoffatom, sondern auch am aromatischen Ringsystem substituiert. Dies

erschwert die Herstellung von N-Sub-tryptophan in guter Ausbeute. Die hier vorhandenen Möglichkeiten werden zur Zeit noch näher geprüft.

6. Peptidkupplungen mit α -N-Sub-aminosäuren. – Eine ausgedehntere Verwendung der Trityl-aminosäuren scheiterte bislang vor allem an ihrer hohen Säureempfindlichkeit und an ihrer Reaktionsträgheit bei Peptidkupplungen. Infolge der chemischen Hinderung durch den hohen Raumbedarf der Tritylgruppe konnten beim Aufbau von Peptiden lediglich Tritylglycin und Tritylalanin erfolgreich eingesetzt werden. Der Sub-Rest scheint sich auf diesem Gebiet nun ebenfalls als eine echte Schutzgruppe zu bewähren, da er durch den sterischen Effekt lediglich die Aminogruppe vor weiterer Acylierung schützt, aber für das Knüpfen von Peptidbindungen keine grössere Erschwernis darstellt. Dies zeigen Versuche mit der Modellsubstanz Sub-Phe-OH und die Herstellung von Sub-Peptiden nach der DCCI- oder der gemischten Anhydrid-Methode, wobei hohe Ausbeuten erreicht wurden. Azide konnten dagegen nicht eingesetzt werden, da die entsprechenden Hydrazide nur in schlechter Ausbeute aus den Estern entstehen. Die Synthese der aktivierten Ester der Sub-aminosäuren gelang zwar ohne Schwierigkeiten, aber sie zeigten praktisch keine Reaktion mit den Amino-Komponenten.

7. Zusammenfassende Darstellung der Stabilitätsverhältnisse und Spaltungsmöglichkeiten bei N- und O-substituierten Dibenzosuberyl-Derivaten. – Die bisherigen Befunde lassen erwarten, dass im Modellfall einer Verbindung, die dem nachstehend skizzierten Strukturtyp entspricht, sich verschiedene Spaltungsmöglichkeiten ergeben, deren wahlweise Verwendung beim Aufbau einer Peptidkette nützlich sein könnte.



Für die wertvolle Mitarbeit bei der Abfassung des Manuskripts wird Herrn *W. Diesch* gedankt.

Experimenteller Teil

Unter Mitwirkung von Herrn *E. Klöpffer*

Herstellung von Dibenzosuberylchlorid¹⁾. – 105 g (500 mmol) 10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a, d'*]cyclohepten-5-ol (Dibenzosuberol) werden in 500 ml abs. Äther gelöst und mit 800 ml 6*N* Chlorwasserstoff/Äther versetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen wird von einer geringen Menge an

¹⁾ Käuflich bei *Aldrich*.

unlöslichem Produkt abfiltriert, die Lösung eingengt und der Rückstand aus wenig Petroläther kristallisiert: 95,4 g (83%) Dibenzosuberychlorid, Smp. 103–104° (Lit.: 105°) [14].

Allgemeine Vorschrift für die Herstellung von Dibenzosuberyl-amino-Verbindungen. – *N-Dibenzosuberyl-2-(p-methoxyphenyl)-äthylamin.* 22,7 g (150 mmol) 2-(p-Methoxyphenyl)-äthylamin werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst und mit 36,6 g (160 mmol) Dibenzosuberychlorid versetzt. Anschliessend werden 41,7 ml (300 mmol) Triäthylamin bei 20° zuge tropft. Das Gemisch wird über Nacht stehengelassen und anschliessend mit verd. Salzsäure behandelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingengt, filtriert und aus Chlorwasserstoff/Äther kristallisiert. Man erhält 45,5 g (80%) *N-Dibenzosuberyl-2-(p-methoxyphenyl)-äthylamin-hydrochlorid* vom Smp. 235–237°.

O-Dibenzosuberyl-N-benzyloxycarbonyl-2-(p-hydroxyphenyl)-äthylamin. 1,3 g (5 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-2-(p-hydroxyphenyl)-äthylamin, 1,6 g (7 mmol) Dibenzosuberychlorid und 0,6 g (5 mmol) Natriumcarbonat werden zwischen 20 ml Methylenchlorid und 15 ml Wasser verteilt. Als Phasen-Transfer-Katalysator wird noch 1,6 g Tetrabutylammoniumbromid hinzugefügt und das Gemisch 2 Std. mit einem Vibromischer stark gerührt. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt, eingengt und an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 95:5 säulenchromatographiert. Man erhält 0,4 g (58%) Titelverbindung vom Smp. 104–106°.

Allgemeine Vorschrift für die Herstellung von N-Dibenzosuberyl- α -aminosäuren. – a) *Indirekte Methode: N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin.* 4,3 g (20 mmol) L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid und 5,5 g (24 mmol) Dibenzosuberychlorid werden in 160 ml Methylenchlorid gelöst. Man gibt bei RT. 8,4 ml (60 mmol) Triäthylamin zu und lässt einige Std. stehen. Anschliessend wäscht man mit verd. Salzsäure und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen i.V. wird der Rückstand mit Chlorwasserstoff/Äther und Petroläther versetzt und abfiltriert. Man erhält 8,2 g (86%) *N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-methylester-hydrochlorid* vom Smp. 143–146° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +28,5^\circ$ ($c = 5,0$ in Methanol).

4,1 g (10 mmol) der letzteren Verbindung werden in 100 ml Methanol gelöst. Man versetzt mit 25 ml 2N Natronlauge und kocht 2 Std. lang unter Rückfluss. Nach dem Entfernen des Methanols wird der Rückstand mit verd. Salzsäure behandelt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, i.V. eingengt und mit Chlorwasserstoff/Äther versetzt. Die entstehende Kristallmasse wird abgenutscht. Man erhält 3,5 g (89%) *N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-hydrochlorid* vom Smp. 108–110° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$ ($c = 5,0$ in Dimethylformamid (DMF)).

b) *Direkte Methode: N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin.* 1,65 g (10 mmol) L-Phenylalanin und 6,4 g (20 mmol) Tetrabutylammoniumbromid werden in einem Gemisch aus 35 ml 1N Natronlauge und 35 ml 10proz. Natriumcarbonat-Lösung aufgelöst. Es wird mit 100 ml Methylenchlorid unterschichtet und unter starkem Rühren mit 4,6 g (20 mmol) Dibenzosuberychlorid versetzt. Anschliessend wird noch 16 Std. bei RT. gerührt und die abgetrennte Methylenchlorid-Phase mit verd. Schwefelsäure gewaschen. Die DC.-Kontrolle mit Vergleichssubstanz ergab, dass hauptsächlich N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-suberylester entsteht. Um die Hydrolyse selektiv an der Veresterungsstelle durchzuführen, wird die organische Phase mit 50 ml 2N Chlorwasserstoff/Äther versetzt, 1 Std. stehengelassen und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther 1:1 kristallisiert. Man erhält 2,1 g (56%) *N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-hydrochlorid* vom Smp. 105–110° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$ ($c = 5,0$ in DMF).

Herstellung von in der Seitenkette Dibenzosuberyl-geschützten Aminosäuren. – *α, ϵ -N,N'-Bis-dibenzosuberyl-L-lysin-methylester-dihydrochlorid.* 2,3 g (10 mmol) L-Lysin-methylester-hydrochlorid und 5,7 g (25 mmol) Dibenzosuberychlorid werden mit 80 ml Methylenchlorid und 20 ml Dioxan versetzt. Man tropft 8,4 ml (60 mmol) Triäthylamin dazu und rührt das Gemisch 8 Std. bei RT. Anschliessend wird abgedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und verd. Salzsäure verteilt. Nach wiederholtem Waschen mit verd. Salzsäure wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, eingedampft und aus Chlorwasserstoff/Äther kristallisiert. Man erhält 3 g (48%) Titelverbindung vom Smp. 158–161° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +18,9^\circ$ ($c = 5,0$ in Methanol).

α, ϵ -N,N'-Bis-dibenzosuberyl-L-lysin-dihydrochlorid. 2 g (3,2 mmol) α, ϵ -N,N'-Bis-dibenzosuberyl-L-lysin-methylester-dihydrochlorid werden in 150 ml Methanol und 10 ml 10N Natron-

lauge 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wird abgedampft, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen und mehrmals mit verd. Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die eingeeengte Methylchlorid-Phase mit Chlorwasserstoff/Äther versetzt, woraus sich 1,9 g (98%) α, ϵ -N,N'-Bis-dibenzosuberyl-L-lysin-dihydrochlorid vom Smp. 130° (Zers.) isolieren lassen. $[\alpha]_D^{20} = +26,5^\circ$ ($c = 5,0$ in DMF).

Spaltungsversuch: 1,4 g (2,3 mmol) dieser Verbindung werden 45 Min. in 33 ml Methylchlorid/Trifluoressigsäure 10:1 bei RT stehengelassen. Die DC.-Kontrolle zeigt die vollständige und selektive Abspaltung des α -N-Dibenzosuberyl-Rests.

N,O-Bis-dibenzosuberyl-L-serin. 20 g (128 mmol) L-Serin-methylester-hydrochlorid und 62 g (271 mmol) Dibenzosuberylchlorid werden in 500 ml Methylchlorid gelöst und mit 71,5 ml (514 mmol) Triäthylamin versetzt. Nach 3stdg. Rühren bei RT. wird die Lösung mehrmals mit verd. Salzsäure gewaschen und eingedampft. Man löst den Rückstand in 200 ml Dioxan, versetzt mit 150 ml 2N Natronlauge und kocht 3 Std. unter Rückfluss. Nach Abdampfen des Dioxans wird die Lösung mit verd. Salzsäure auf den pH-Wert 3 eingestellt und der Niederschlag mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird die Lösung eingeeengt und aus Chlorwasserstoff/Äther kristallisiert. Man erhält 50 g (74%) Titelverbindung vom Smp. 118–119° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +31,4^\circ$ ($c = 5,0$ in DMF).

N-Dibenzosuberyl-L-serin. 2 g (3,8 mmol) N,O-Bis-dibenzosuberyl-L-serin-hydrochlorid werden in 20 ml 1N Salzsäure/Dioxan-Gemisch 6 Std. bei RT. stehengelassen. Die Lösung wird eingeeengt und aus Aceton kristallisiert. Man erhält 1,0 g (79%) Titelverbindung vom Smp. 137° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +29,9^\circ$ ($c = 5,0$ in DMF).

S-Dibenzosuberyl-L-cystein-hydrochlorid. 47 g (300 mMol) L-Cystein-hydrochlorid werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 63 g (300 mmol) Dibenzosuberylchlorid dazugegeben. Nach 15 Min. Rühren wird von wenig Unlöslichem abfiltriert und die Trifluoressigsäure i. V. abgedampft. Der Rückstand wird in Methylchlorid gelöst und mit viel Äther gefällt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wäscht man mit 10proz. Natriumacetat-Lösung und mehrmals mit Wasser und Äther. Zur Umkristallisation löst man den Niederschlag in 500 ml heisser 1N Salzsäure auf und versetzt beim Abkühlen noch mit 500 ml Wasser. Nach dem Abfiltrieren und Nachwaschen mit viel Wasser wird der Rückstand i. V. getrocknet. Man erhält 62 g (59%) Titelverbindung vom Smp. 206–208°; $[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$ ($c = 1,0$ in Dimethylsulfoxid).

S-Dibenzosuberyl-L-cystein-methylester. 10 g (28,7 mmol) S-Dibenzosuberyl-L-cystein-hydrochlorid werden in 200 ml methanolischer Salzsäure 16 Std. bei RT. stehengelassen. Das Methanol wird abgedampft und der Rückstand wieder in methanolischer Salzsäure aufgenommen. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluss wird eingedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Man wäscht mehrmals mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampft die Essigester-Phase ein. Man erhält 10 g (98%) Ester als Öl. Durch Behandlung mit Chlorwasserstoff/Äther isoliert man das *Hydrochlorid* vom Smp. 178–180°; $[\alpha]_D^{20} = +11,2^\circ$ ($c = 5,0$ in Methanol).

S-Dibenzosuberyl-L-cysteinamid-hydrochlorid. 50 g (137 mmol) S-Dibenzosuberyl-L-cystein-methylester werden in 1,8 l Methanol gelöst. Dann wird bei 0° Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 16stdg. Stehenlassen bei RT. wird eingedampft und der Rückstand aus Chlorwasserstoff/Äther kristallisiert. Man erhält 38,6 g (81%) Titelverbindung vom Smp. 180°; $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$ ($c = 5,0$ in Methanol).

N-Benzoyloxy-carbonyl-S-dibenzosuberyl-L-cystein. 7,0 g (19 mmol) S-Dibenzosuberyl-L-cystein-hydrochlorid werden in 50 ml 1N Natronlauge gelöst und 3,1 ml (22 mmol) Benzoyloxy-carbonylchlorid in 20 ml Dioxan bei RT. hinzugetropft. Anschliessend rührt man die Lösung 2 Std. bei 100°. Nach Abdampfen des Dioxans fällt das Endprodukt, das abfiltriert wird, aus. Es wird nachgewaschen mit Wasser und Äther. Zur Umkristallisation löst man den Rückstand in Isopropylalkohol auf und versetzt mit Petroläther. Man erhält 3,8 g (45%) Titelverbindung vom Smp. 73–75°; $[\alpha]_D^{20} = -31,1^\circ$ ($c = 1,0$ in DMF).

N-Benzoyloxy-carbonyl-S-dibenzosuberyl-L-cystein-2,4,5-trichlorphenylester. 3,7 g (8,3 mmol) Cbo-Cys(Sub)-OH und 1,65 g (8,3 mmol) 2,4,5-Trichlorphenol werden in 40 ml Essigester gelöst und mit 1,7 g (8,1 mmol) Dicyclohexyl-carbodiimid versetzt. Nach 6 Std. wird vom Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Der Rückstand wird unter Äther verrieben und abgenutscht. Man erhält 2,6 g Titelverbindung vom Smp. 139–140°; $[\alpha]_D^{20} = -18,4^\circ$ ($c = 1,0$ in DMF).

N-Benzoyloxycarbonyl-S-dibenzosuberyl-L-cysteinyl-glycin-äthylester. 2,6 g (4,1 mmol) Cbo–Cys(Sub)–OTCP, 0,7 g H–Gly–OEt · HCl (5,1 mmol) und 0,72 ml (5,15 mmol) Triäthylamin werden in 35 ml DMF gelöst und 16 Std. bei RT. stehengelassen. Nach Eindampfen wird der Rückstand in Essigester gelöst und mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Man dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Dipeptidester mit Äther. Es werden 1,5 g (66%) Titelverbindung vom Smp. 129–133° erhalten.

N,N'-Dibenzoyloxycarbonyl-L-cystyl-bis-(glycin-äthylester). Man löst 1,45 g (2,7 mmol) Cbo–Cys(Sub)–Gly–OEt in 30 ml Methanol und 15 ml Methylenchlorid auf und tropft eine Lösung von 1,7 g (6,8 mmol) Jod in 70 ml Methanol bei RT. zu. Nach 45 Min. Rühren ist das Methanol im wesentlichen verdampft und nur noch Methylenchlorid vorhanden. Es wird mit 1 N Natriumthiosulfat-Lösung und anschliessend mit verd. Salzsäure und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Man versetzt die organische Phase mit Äther und filtriert den Niederschlag ab. Es werden 0,6 g (64%) Titelverbindung vom Smp. 167–168° (Lit.: 167–168°) isoliert; $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$ ($c = 0,9$ in DMF [Lit.: $-141,6^\circ$ in DMF]) [13].

N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-dibenzosuberylester. – 3,5 g (10 mmol) N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin und 2,3 g (10 mmol) Dibenzosuberylchlorid werden in 100 ml Dioxan gelöst und mit 3,1 ml Triäthylamin (22 mmol) versetzt. Nach 4stdg. Kochen unter Rückfluss wird die Lösung eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und verd. Natronlauge verteilt. Anschliessend wird noch mehrmals mit verd. Natronlauge und verd. Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wird der Äther abgedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Man erhält 2,5 g (45%) Titelverbindung vom Smp. 111–112°; $[\alpha]_D^{20} = +33,6^\circ$ ($c = 1,0$ in DMF).

Spaltungsversuch: 500 mg (0,9 mmol) Sub–Phe–O–Sub werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2 ml 2 N Salzsäure in Äther versetzt. Nach Stehenlassen bei RT. während 30 Min. wird die Lösung i. V. eingedampft und der Rückstand unter Äther verrieben. Man erhält 340 g (98%) N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-hydrochlorid vom Smp. 108–110° (Zers.).

N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanin-methylester (M = 572). – a) *Dicyclohexyl-carbodiimid-Methode (DCCI-Methode).* 3,9 g (10 mmol) N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-hydrochlorid und 2,15 g (10 mmol) L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2,8 ml Triäthylamin versetzt. Dann werden 2,1 g Dicyclohexylcarbodiimid hinzugegeben. Das Gemisch wird anschliessend 6 Std. bei RT. geschüttelt, der Harnstoff abfiltriert und die organische Phase mit verd. Salzsäure und verd. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einengen wird die Lösung mit Chlorwasserstoff/Äther versetzt und die Kristallmasse abgesaugt. Man erhält 4,9 g (86%) Titelverbindung vom Smp. 150°; $[\alpha]_D^{20} = +40,3^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol).

b) *Gemischte Anhydrid-Methode.* 3,9 g (10 mmol) N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin-hydrochlorid werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,8 ml Triäthylamin versetzt. Dann werden bei -5° 1,0 ml Chlorameisensäure-äthylester hinzuge tropft und nach 5 Min. Rühren 2,15 g Phenylalanin-methylester-hydrochlorid und 1,4 ml Triäthylamin hinzugefügt. Nach 3stdg. Rühren bei RT. wird das Tetrahydrofuran i. V. abgedampft und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst. Die weitere Aufarbeitung erfolgt entsprechend der DCCI-Methode. Man isoliert das Dipeptid-hydrochlorid, Smp. 150°, in 79proz. Ausbeute.

Racemisierungskontrolle. – *N-Dibenzosuberyl-L-isoleucin-hydrochlorid.* Aus 3,6 g L-Isoleucin-methylester und 5,5 g Dibenzosuberylchlorid wurden, wie in der Herstellungsvorschrift für Sub-Phe-OMe angegeben, 5,7 g (76%) N-Dibenzosuberyl-L-isoleucin-methylester-hydrochlorid hergestellt.

Die vollständige Verseifung gelingt durch 24stdg. Kochen in methanolischer Natronlauge. Nach der beim N-Dibenzosuberyl-L-phenylalanin angegebenen Aufarbeitungsvorschrift erhält man 2,6 g (89%) Titelverbindung vom Smp. 122–124°.

100 mg der Substanz Sub-Ile-OH werden in 1 ml 10proz. Trifluoressigsäure in Methylenchlorid 30 Min. lang bei RT. stehengelassen. Dann wird eingedampft. Der Rückstand, der gemäss einer dünnenschichtchromatographischen Kontrolle reines Isoleucin darstellt, wird unter Äther verrieben und die Aminosäure nach *Stein-Moore* quantitativ bestimmt. Die Probe enthält keine *allo-Isoleucin*-Pike. Während der alkalischen Verseifung findet also keine Racemisierung statt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Wünsch*, *Synthese von Peptiden. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Band 17, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- [2] *R. Schwyzer, B. Iselin, M. Kappeler, B. Riniker, W. Rittel & M. Zuber*, *Helv.* **46**, 1975 (1963); *L. Zervas & D. M. Theodonopoulos*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1359 (1956); *E. Garis, B. Bezas, G. C. Sklahatos & L. Zervas*, in *Peptide Symposium (G. T. Young, Edit., MacMillan (Pergamon), New York 1963, p. 17)*.
- [3] *L. Velluz, G. Amiard & R. Heymès*, *Bull. Soc. chim. France* 1954, 1012.
- [4] *R. W. Hanson & H. D. Law*, *J. chem. Soc.* 1965, 7285.
- [5] *G. Berti*, *J. org. Chemistry* **22**, 230 (1957).
- [6] *P. Rumpf & R. Reynaud*, *Bull. Soc. chim. France* 1964, 558.
- [7] *J. J. Looker*, *J. org. Chemistry* **33**, 1304 (1968).
- [8] *C. E. Malen & J. C. Poignant*, *Experientia* **28**, 811 (1972); *A. M. Monro, R. M. Quinton & T. I. Wrigley*, *J. med. Chemistry* **6**, 255C (1963).
- [9] *H. V. Maulding, D. Brusco, J. Polesuk, J. Nazareno & A. F. Michaelis*, *J. pharm. Sci.* **61**, 1197 (1972).
- [10] *G. Amiard & B. Goffiret*, *Bull. Soc. chim. France* 1957, 1133; *B. Bezas & L. Zervas*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 719 (1961).
- [11] *H. Storey, J. Beacham, S. F. Cernasek, F. Finn, C. Yanaihava & K. Hofmann*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 6170 (1972).
- [12] *B. Kamber & W. Rittel*, *Helv.* **51**, 2061 (1968).
- [13] *St. Guttman*, *Helv.* **49**, 83 (1966).
- [14] *V. Mychajkyszyn & M. Protiva*, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 3955 (1958).

54. The Electronic Structure of Vinyl Ethers and Sulfides with Interrupted Conjugation Examined by Photoelectron Spectroscopy

by Christopher Batich^{1) 2)}, Edgar Heilbronner¹⁾, Clayton B. Quinn³⁾
and John R. Wiseman³⁾

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel, Klingelbergstrasse 80, CH-4056 Basel,
Department of Chemistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

(22. XII. 75)

Summary. Photoelectron spectroscopy has been used to examine the consequences of steric inhibition of conjugation in a distorted vinyl sulfide and vinyl ether. Based upon the degree of interaction a deviation from coplanarity of 70°–75° is calculated for 9-oxabicyclo[3.3.1]non-1-ene (**3**) and approximately 75°–80° for the sulfur analog **6**.

Twisting two conjugated, individually planar π -systems R and S by an angle θ_{RS} with respect to each other produces changes in the electronic structure of the molecule R-S. Within the framework of a simple HMO-type model these changes are linked to the decrease of the crossterm,

$$\beta(\theta_{RS}) = \beta_0 \cos \theta_{RS} \quad (1)$$

¹⁾ Basel.

²⁾ Present address: Central Research Department, Du Pont Experimental Station, Wilmington, Delaware 19898.

³⁾ Ann Arbor.