

- [11] L. C. BATEMAN, M. G. CHURCH, E. D. HUGHES, C. K. INGOLD & N. A. TAHER, *J. chem. Soc.* 1940, 979.
- [12] N. C. DENO, J. J. JARUZELSKI & A. SCHRIESHEIM, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3044, 3051 (1955).
- [13] H. C. BROWN, J. D. BRADY, M. GRAYSON & W. H. BONNER, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1897 (1957); H. C. BROWN, Y. OKAMOTO & T. INUKAI, *ibid.* 80, 4964 (1958).
- [14] TH. WIELAND & C. BIRR, *Proceedings of the 8th European Peptide Symposium*, S. 103, North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1967.
- [15] J. RUDINGER, *Pure appl. Chemistry* 7, 335 (1963).
- [16] B. HALPERN & N. E. NITECKI, *Tetrahedron Letters* 1967, 3031.
- [17] G. LOSSE & W. GÓDICKE, *Chem. Ber.* 100, 3314 (1967).
- [18] R. B. WOODWARD, K. HEUSLER, J. GOSTELI, P. NAEGELI, W. OPFOLZER, R. RAMAGE, S. RANGANATHAN & H. VORBRÜGGEN, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 852 (1966).
- [19] P. SIEBER & B. ISELIN, *Helv.* 51, 622 (1968).
- [20] C. G. GREIG & D. H. LEABACK, *Nature* 188, 310 (1960).
- [21] W. SIEFKEN, *Liebigs Ann. Chem.* 562, 105 (1949).
- [22] L. C. BATEMAN, E. D. HUGHES & C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* 1940, 974.

78. Peptidsynthesen unter Verwendung der 2-(*p*-Diphenyl)-isopropyl-oxycarbonyl (Dpoc)-Aminoschutzgruppe

von P. Sieber und B. Iselin

Entwicklungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

(1. III. 68)

Summary. The 2-(*p*-diphenyl)-isopropylloxycarbonyl (Dpoc) residue has been chosen for the selective protection of α -amino groups in the synthesis of peptides containing additional acid-labile protecting residues. It is easily introduced into amino-acids by reacting either the mixed carbonate I or the azide III with esters or salts of amino-acids. It is split by dilute acetic acid and other weakly acidic reagents at rates which permit a selective cleavage in the presence of other acid-labile protecting groups, especially those derived from *t*-butanol

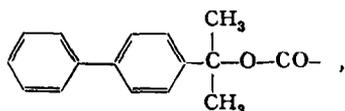
A number of peptide syntheses have been carried out with the new group either in the conventional manner or by the solid-phase method. No effects due to steric hindrance, as observed previously with the *N*-trityl residue, are encountered. The application of the N^{α} -Dpoc group to solid-phase peptide synthesis permits the use of a new combination of protecting groups in which the side chains of trifunctional amino-acids are blocked by acid-labile residues that can be easily split in the final step of the synthesis.

Beim Aufbau von höhermolekularen Peptidwirkstoffen sollten zur selektiven Blockierung der Seitenkettenfunktionen von trifunktionellen Aminosäuren solche Schutzgruppen gewählt werden, die sich nach erfolgtem Aufbau der Peptidkette leicht und ohne Veränderung der Peptidmolekel abspalten lassen. Dieses an sich selbstverständlich erscheinende Postulat hat sich bei «konventionellen» Peptidsynthesen im Verlaufe der letzten Jahre weitgehend durchgesetzt, wobei sich die *t*-Butoxycarbonyl-(Boc)¹⁾ [1], *t*-Butylester-(OBu^t) [2] und *t*-Butyläther-(Bu^t) [3]-Gruppen als besonders geeignet für den Schutz von Amino-, Carboxyl- und Hydroxyl-Seitenkettenfunktio-

¹⁾ Abkürzungen nach IUPAC-IUB Tentative Rules, *Biochemistry* 5, 2485 (1966); weitere Abkürzungen siehe exper. Teil.

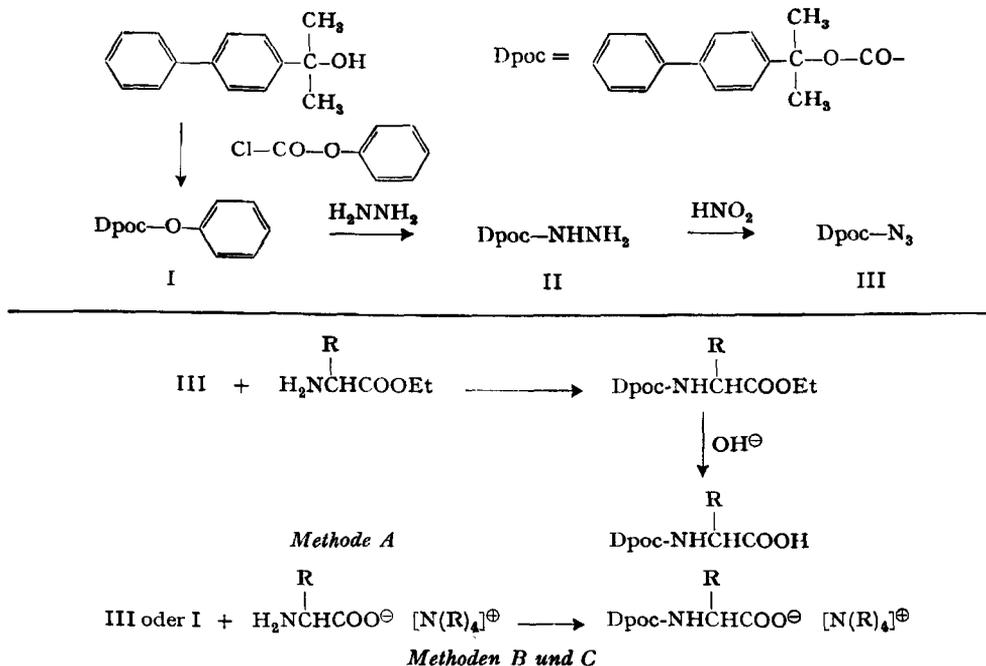
nen erwiesen haben²⁾. Bei «Feststoffträgersynthesen» wird jedoch dieses Prinzip noch wenig berücksichtigt, denn in der allgemeinen Ausführungsform nach MERRIFIELD [6] wird der Boc-Rest als α -Aminoschutzgruppe verwendet, und zur Blockierung von Aminosäure-Seitenkettenfunktionen werden oft Schutzgruppen gewählt, deren Abspaltung von den am Feststoffträger aufgebauten Peptiden so drastische Methoden erfordert, dass eine teilweise Zerstörung der Polypeptidmolekel eintreten kann [7]. Es wäre daher von grossem Vorteil, wenn auch bei der Feststoffträgersynthese die von *t*-Butanol abgeleiteten leicht spaltbaren Schutzgruppen für die Blockierung der Seitenkettenfunktionen eingesetzt werden könnten. Eine Grundbedingung für eine derartige Modifikation der Trägermethode sind α -Aminoschutzgruppen, die sich neben *t*-Butylderivaten leicht und selektiv abspalten lassen.

In der vorangehenden Mitteilung [8] haben wir gezeigt, dass gewisse Aralkyloxy-carbonyl-Reste dieser Anforderung entsprechen. Als bestgeeignete Schutzgruppe für Peptidsynthesen erscheint uns der 2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl-Rest:



für den wir die Abkürzung «Dpoc» vorschlagen. Diese Gruppe zeigt nicht nur eine hohe Selektivität bei der acidolytischen Spaltung im Vergleich zur Boc-Gruppe [8],

Reaktionsschema



²⁾ Siehe z.B. SCHWYZER [4] und Referenzen [1], [2] und [3] in Mitteilung von KESSLER und ISELIN [5].

sondern lässt sich auch leicht in Aminosäuren einführen und weist den zusätzlichen Vorteil auf, dass Verbindungen, die diesen Rest enthalten, leichter kristallisieren als die von anderen untersuchten Schutzgruppen abgeleiteten Derivate³⁾.

Das als Ausgangsmaterial benötigte (*p*-Diphenyl)-dimethyl-carbinol [9] lässt sich leicht im Kilomaßstab herstellen. Auch die Synthese des gemischten Carbonats I (siehe Reaktionsschema) und dessen Überführung in das Hydrazid II und Azid III bieten keine besonderen Schwierigkeiten, da alle Zwischenprodukte in kristalliner Form erhalten werden.

Die Einführung der Schutzgruppe in Aminosäuren kann entweder durch Reaktion des Azids III mit Aminosäureestern und anschließender Verseifung zur N-geschützten Aminosäure (Reaktionsschema, Methode A) erfolgen, oder durch Umsatz des Azids III mit Salzen von Aminosäuren in wasserfreiem Medium⁴⁾, wobei sich Tetramethylammonium- [10] oder Benzyl-trimethyl-ammonium («Triton B»)-Salze als besonders geeignet erwiesen haben (Methode B). Noch einfacher lässt sich die Schutzgruppe durch Umsatz des «aktivierten» Phenylesters I mit Salzen von Aminosäuren einführen (Methode C). Bei unseren Synthesen haben wir diese letztere Methode bevorzugt. Die Dpoc-aminosäuren sind entweder direkt in kristalliner Form erhalten worden, meist aber als kristalline Salze mit Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin (siehe exper. Teil, Tab. 2).

Die Abspaltung der N^α-Dpoc-Schutzgruppe erfolgt je nach Art des sauren Reaktionsmediums innert 10 Minuten bis 7 Stunden. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wird die

Tabelle 1. Spaltung von Dpoc-Aminosäuren mit verschiedenen Säuregemischen bei 22–25°

Dpoc-Aminosäuren	80-vol.-proz. Essigsäure			AcOH-83-proz. (g/g) Ameisensäure-W 7:1:2 (Vol.)			Methylenchlorid-75-proz. (g/g) Chloressigsäure 50:37 (Vol.)		
	50% (Min.)	99,9% (Std.)	k ₁ (Std. ⁻¹)	50% (Min.)	99,9% (Min.)	k ₁ (Std. ⁻¹)	50% (Min.)	99,9% (Min.)	k ₁ (Std. ⁻¹)
Gly	26	4,3	1,6				0,9	9	45
Leu	32	5,3	1,3						
Val	32	5,3	1,3	8	77	5,4	1,3	13	31
Pro	32	5,3	1,3	10,5	106	3,9			
Tyr	21	3,5	2,0						
Lys (Boc)	41	6,9	1,0	9,5	94	4,4	1	10	42
Phe	32	5,3	1,3						
Glu (OBu ^t)	41	6,9	1,0						
Ser (Bu ^t)	24	4,0	1,7						
Boc-Gly	58 Tage	5 · 10 ⁻⁴		14 Tage	2 · 10 ⁻³		138 Std.	5 · 10 ⁻³	
Z-Lys (Boc)	120 Tage	2,3 · 10 ⁻⁴		36 Tage	8 · 10 ⁻⁴				
relative Geschwindigkeit									
Dpoc: α-Boc	2000–4000:1			1800–2700:1			6200–9000:1		
Dpoc: ε-Boc	4300–8700:1			4900–6800:1					

³⁾ So wurden z. B. (2-Phenyl-isopropyl)-phenyl-carbonat, 2-Phenyl-isopropoxyloxycarbonylhydrazid und -azid nur als Öle erhalten.

⁴⁾ In wässrigem Medium findet eine relativ rasche Zersetzung der Verbindungen I und III statt.

Spaltgeschwindigkeit nur in relativ geringem Masse von der Konstitution des Aminosäureanteils der Dpoc-Verbindungen beeinflusst. Ein Vergleich der relativen Spaltgeschwindigkeiten der N^α -Dpoc- und N^α -Boc-, bzw. N^ϵ -Boc-L-Lysyl-Schutzgruppen zeigt eine hohe Selektivität der Spaltung. Die gefundenen Verhältniszahlen von 2000 bis 9000 erlauben eine Abspaltung von 99,8 bis 99,9% der Dpoc-Schutzgruppen, während nur 0,1 bis 0,2% des Boc-Rests gespalten werden⁵⁾.

Als saure Medien, die eine rasche, aber doch noch kontrollierbare Spaltung vermitteln (vgl. [8], Tab. 2), bevorzugen wir die Gemische Eisessig – 83-proz. Ameisensäure – Wasser 7:1:2 (v) und Methylenchlorid – 75-proz. Chloressigsäure 50:37 (v); letzteres ist besonders geeignet für Feststoffträgersynthesen, da das Harz in diesem Medium gut quellbar ist.

Zur Überprüfung der Eignung von Dpoc-Gruppen zum selektiven Schutz von α -Aminofunktionen bei Peptidsynthesen haben wir vorerst auf konventionellem Wege die kristallinen Verbindungen N^α -Dpoc- N^ϵ -Boc-L-Lysyl-L-(N^ϵ -Boc)-lysin-methylester (IV) und Dpoc-L-Prolyl-L-leucyl-L-glutamyl-(γ -*t*-butylester)-L-phenylalanin-*t*-butylester (V) durch Kondensation von Dpoc-Aminosäurederivaten mit den entsprechenden Estern mittels der Methode der gemischten Anhydride hergestellt. Bei diesen Synthesen war, wie vorauszusehen, keine sterische Hinderung bei der Einführung der Dpoc-Aminosäuren feststellbar. Auch die Abspaltung der Dpoc-Schutzgruppe erfolgte rasch und ohne Komplikationen. Die nach unseren Vorstudien zu erwartende Selektivität der Spaltung der Dpoc-Gruppen gegenüber den Boc-Resten wurde bei diesen Peptiden voll bestätigt.

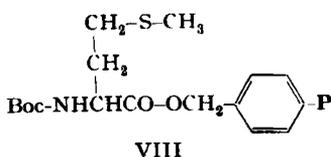
Wie eingangs erwähnt, bestand ein Hauptziel dieser Arbeit in der Modifikation der Feststoffträgersynthese in dem Sinne, dass die Aminosäure-Seitenkettenfunktionen durch die von *t*-Butanol abgeleiteten Schutzgruppen blockiert werden, während zum temporären Schutz der α -Aminofunktionen der am Feststoffträger aufzubauenden Polypeptidkette selektiv spaltbare Gruppen eingesetzt werden. Die Verwendung der Dpoc-Gruppe für diesen Zweck haben wir vorerst am einfachen Beispiel der Trägersynthese von Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-(N^ϵ -Boc)-lysyl-glycin-hydrazid (VI; vgl. auch Reaktionsschema in [5]) untersucht.

Ausgehend von Styrol-Divinylbenzol-Harz, das nach MERRIFIELD [6] mit 0,23 mMol Boc-Glycin pro g Harz beladen war, wurde in bekannter Weise [6] das Glycin-Harz hergestellt und dieses mittels Dicyclohexyl-carbodüimid mit N^α -Dpoc- N^ϵ -Boc-L-Lysin zum N^α -Dpoc- N^ϵ -Boc-L-Lysyl-glycin-Harz umgesetzt. Zur Verfolgung der anschliessenden Abspaltung der Dpoc-Gruppe in Methylenchlorid – 75-proz. Chloressigsäure 50:37 wurden nach verschiedenen Zeiten Proben des Harzes entnommen und der Peptidanteil durch Hydrazinolyse [5] [11] vom Träger abgelöst. Durch dünnschichtchromatographische Untersuchung des erhaltenen Peptidhydrazids wurde festgestellt, dass die Abspaltung der α -Amino-Schutzgruppe am Feststoffträger erwartungsgemäss längere Zeit erforderte als in Lösung, doch war die Spaltung nach 90 Min. vollständig, während der – am Harz ebenfalls langsamer gespalten – Boc-Rest praktisch unangetastet blieb. Der nachfolgende Umsatz des Dipeptidharzes mit Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin lieferte Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-

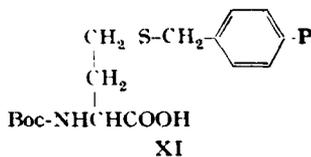
⁵⁾ Theoretisch ist für eine selektive Spaltung von 99,9% Dpoc- und 0,1% Boc-Gruppen im gleichen Zeitintervall ein Verhältnis der Spaltgeschwindigkeiten von 7000:1 erforderlich und für eine Spaltung von 99,8%, bzw. 0,2% ein Verhältnis von 3100:1.

L-(N^ε-Boc)-lysyl-glycin-Harz. Nach Abspaltung des Peptids vom Träger mittels Hydrazinolyse [5] [11] wurde das kristalline Tripeptidhydrazid VI erhalten, das sich als identisch mit authentischem Material erwies.

Nachdem damit die prinzipielle Verwendbarkeit der Dpoc-Gruppe bei der Träger-synthese erwiesen war, untersuchten wir den Aufbau des der Sequenz 4-7 von Rinder-β-MSH entsprechenden Tetrapeptidderivats L-Prolyl-L-tyrosyl-L-(N^ε-Boc)-lysyl-L-methionin-hydrazid (VII) durch stufenweise Angliederung von Dpoc-Aminosäuren an L-Methionin-Harz. Bei dieser Synthese trat eine grundsätzliche Komplikation ein, indem beim Umsatz von Boc-L-Methionin mit Chlormethyl-Harz⁶⁾ nach MERRIFIELD [6] nur ca. die Hälfte als Ester gebunden wurde (VIII), während der Rest als Boc-L-Homocystein über das Schwefelatom mit dem Harz verknüpft war (IX)⁷⁾.



VIII



XI

P = Polymer-Träger (Styrol-Divinylbenzol-Harz)

Nach üblicher Abspaltung der Boc-Gruppe [6] erfolgte die Angliederung von weiteren Aminosäuren sowohl an die als Ester gebundenen als auch über das S-Atom verknüpften Anteile des Aminosäure-Harzes, doch liess sich das aus letzterem erhaltene Peptidderivat am Schluss der Synthese nicht mehr vom Träger ablösen, wodurch von vornherein ein Ausbeuteverlust bedingt war.

Die stufenweise Verlängerung der Peptidkette am Harz durch Umsatz von je 2 Äqu. N^α-Dpoc-N^ε-Boc-L-Lysin, Dpoc-L-Tyrosin und Dpoc-L-Prolin in Gegenwart von Dicyclohexyl-carbodiimid erfolgte nach bekannter Methode [6]. Zur Kontrolle des Umsatzes wurden jeweils Proben des Dpoc-Peptid-Harzes mit Hydrazin behandelt, wobei die als Ester an den Träger gebundenen Peptidanteile als Dpoc-Peptidhydrazide freigesetzt wurden. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung dieser Zwischenprodukte ergab, dass auf jeder Stufe die Dpoc-Aminosäuren vollständig mit den α-Aminogruppen der am Harz gebundenen Peptide reagiert hatten; trotzdem traten bei steigender Kettenlänge in vermehrtem Masse nicht identifizierbare Verunreinigungen auf, die wir eher auf vorläufig noch unbekannte Nebenreaktionen (besonders bei Probekondensationen in Gegenwart von Dicyclohexyl-carbodiimid und Hydroxysuccinimid [13]) zurückführen als auf Veränderungen bei der Hydra-

⁶⁾ Wir verdanken Herrn Dr. W. KESSLER, CIBA AG., Basel, die Herstellung von Boc-Methionin-Harz und die Untersuchung des Reaktionsverlaufs.

⁷⁾ Dies entspricht der allgemein bekannten Reaktion von Methioninderivaten mit Benzylhalogeniden unter Bildung von Verbindungen des S-Benzyl-homocysteins [12]. Das Verhältnis der Anteile VIII und IX wurde von Dr. KESSLER mittels folgender Bestimmungen festgelegt:

a) Total Aminosäure am Harz: Titration des beim Umsatz von Boc-Methionin mit Chlormethyl-Harz freigesetzten Cl[⊖] und makroanalytische Schwefel-Gehaltsbestimmung des Harzes (0,35 mMol Boc-Aminosäure/g Harz).

b) Als Ester gebundenes Boc-Methionin (VIII): Hydrazinolyse des Harzes mit Hydrazinhydrat/EtOH (20 Std. bei 23°) und Bestimmung des freigesetzten, im rohen Reaktionsprodukt enthaltenen Boc-Methioninhydrazids durch mikroanalytische S-Bestimmung (0,18 mMol).

c) Über das S-Atom gebundenes Boc-L-Homocystein (IX): Makroanalytische S-Gehaltsbestimmung des nach obiger Hydrazinolyse erhaltenen Harzes (0,17 mMol).

zinolyse [11b]. Auf Grund dieser und früherer Beobachtungen bei Feststoffträger-synthesen mit α -Boc- und α -*o*-Nitrophenylsulfenyl-Aminosäuren erscheint es uns notwendig, dass der Bestimmung des Reinheitsgrads⁸⁾ von am Harz aufgebauten Peptid-Zwischenprodukten ganz allgemein mehr Beachtung geschenkt wird, als dies bisher geschehen ist.

Die Abspaltung der Dpoc-Gruppe (von den sowohl als Ester als auch über das S-Atom an das Harz gebundenen Peptidanteilen) mittels Chloressigsäure in Methylenchlorid wurde ebenfalls auf jeder Stufe geprüft, einerseits durch Messung der UV.-Absorption des freigesetzten (*p*-Diphenyl)-dimethyl-carbinols (λ_{max} 254 nm in Feinsprit; $\epsilon = 21600$) bzw. 2-(*p*-Diphenyl)-propens⁹⁾ in den vom Harz abgetrennten Reaktions- und Waschlösungen, und andererseits durch dünnschichtchromatographische Untersuchung der Peptidhydrazide, die durch Hydrazinbehandlung von Proben der Peptid-Harze erhalten wurden. Beide Bestimmungsmethoden zeigten eine vollständige und selektive Abspaltung der Dpoc-Schutzgruppe. Aus dem erhaltenen Tetrapeptid-Harz wurde durch Hydrazinolyse L-Prolyl-L-tyrosyl-L-(N^t-Boc)-lysyl-L-methionin-hydrazid (VII) freigesetzt, das nach Chromatographie an CM-Sephadex in kristalliner Form gewonnen wurde.

Die oben beschriebenen Synthesebeispiele zeigen, dass das Prinzip der selektiven acidolytischen Spaltung von Aralkyloxycarbonyl- α -Aminoschutzgruppen, speziell des 2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl-Rests, sowohl für konventionelle Peptidsynthesen als auch für Trägersynthesen geeignet ist und zudem bei letzteren eine Modifikation der Schutzgruppenkombination erlaubt, die das in der Einleitung genannte Postulat der leichten Freisetzung von geschützten Aminosäure-Seitenkettenfunktionen erfüllt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: siehe voranstehende Mitteilung [8]. Zusätzliche Abkürzungen: *i*-PrOH = Isopropanol, *s*-BuOH = *sec*-Butanol, PÄ = Petroläther, CHA = Cyclohexylamin, DCCI = Dicyclohexyl-carbodiimid.

DC-System 5: *s*-BuOH-AcOH-W 67:10:23.

1. Herstellung von 2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl(Dpoc)-aminosäuren - [2-(*p*-Diphenyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat (I): 212 g (1 Mol) (*p*-Diphenyl)-dimethyl-carbinol [9], 1 l Methylenchlorid und 120 ml Py werden bei -5° innert 30 Min. mit einer Lösung von 152 ml Chlorkohlensäure-phenylester in 500 ml Methylenchlorid versetzt. Nach dem Zutropfen bildet sich eine dicke Fällung, die nach Rühren über Nacht bei 0° grösstenteils gelöst ist. Das Gemisch wird auf wenig Eis gegossen, mit 1 l Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase abgetrennt und noch dreimal mit W gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid bei 30° Badtemperatur verdampft. Der kristalline Rückstand wird bei 60° in 1 l EE gelöst, und die Lösung auf ca. 600 ml eingengt und bei 0° kristallisieren gelassen. Man erhält eine 1. Fraktion von 261 g, Smp. 115 – 116° (Zers.). Aus der Mutterlauge wird durch Einengen auf ca. 100 ml eine 2. Fraktion von 31,5 g, Smp. 114 – 115° (Zers.), erhalten. Ausbeute: 88% d. Th. Zur Analyse wird eine Probe aus EE umkristallisiert: Smp. 115 – 116° (Zers.).

$C_{22}H_{20}O_3$ (332,4) Ber. C 79,49 H 6,06% Gef. C 79,56 H 6,18%

⁸⁾ Wir bevorzugen die dünnschichtchromatographische Prüfung der Zwischenprodukte gegenüber der Aminosäureanalyse, die relativ wenig über den Reinheitsgrad aussagt.

⁹⁾ Diese Spaltprodukte lassen sich auch dünnschichtchromatographisch im UV.-Licht nachweisen; Rf-Werte im System 2:0,6 bzw. 0,75. Das durch den Vergleich der Fleckengrößen geschätzte Verhältnis der beiden Komponenten beträgt ca. 9:1. – Zur vollständigen Abtrennung der Spaltprodukte vom Peptidharz muss dieses mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen werden.

2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl-hydrazid (II): Aus 106 g (0,5 Mol) (*p*-Diphenyl)-dimethyl-carbinol wird, wie oben beschrieben, das [2-(*p*-Diphenyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat (I) hergestellt. Das Rohprodukt wird in 200 ml DMF suspendiert, unter leichter Kühlung mit 125 ml Hydrazinhydrat versetzt und 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird mit Eis gekühlt und langsam mit total 1 l W versetzt. Nach Stehenlassen bei 0° über Nacht wird abfiltriert, einmal mit eiskalter 1N Natronlauge, dann mit W neutral gewaschen. Das Rohprodukt (139 g) wird aus 200 ml Tetrachlorkohlenstoff und 40 ml PÄ umkristallisiert. Ausbeute: 103 g (76%), Smp. 106 bis 108°. Zur Analyse wird aus *i*-PrOH umkristallisiert: Smp. 109–110°.

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270,3) Ber. C 71,09 H 6,71 N 10,36% Gef. C 71,37 H 6,69 N 10,59%

2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl-azid (III): 27 g (0,1 Mol) Hydrazid II in 270 ml Acetonitril werden bei einer Innentemperatur von –25° mit einer vorgekühlten Mischung von 50 ml 6N Salzsäure und 100 ml Acetonitril versetzt. Anschliessend werden bei –15° bis –20° 22 ml 5M Natriumnitrit zugetropft. Nach 10 Min. bei –15° wird erneut auf –25° gekühlt und 2N Sodaa-lösung zugetropft bis zum pH-Wert 6–8. Die Lösung wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung in 1 l W gegossen und gerührt bis zur vollständigen Kristallisation. Die Fällung wird abfiltriert, gut mit Eiswasser gewaschen, in Äther gelöst, von W abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum bei Raumtemperatur verdampft. Der kristalline Rückstand (28,3 g; ber. 28,1 g) wird ohne Reinigung verwendet. Zur Gehaltsbestimmung werden ca. 40 μ Mol (genau eingewogen) in 3 ml MeOH gelöst, mit 1 ml W versetzt (vgl. Fussnote 4; Zersetzung unter Bildung von HN_3) und sofort mit 0,1N Natronlauge titriert. Der Gehalt betrug 84,5%, die Ausbeute folglich 85% d. Th. – Zur Analyse kann sehr vorsichtig aus PÄ kristallisiert werden, Smp. 55–57°. IR.. Azidbanden bei 4,55 und 4,7 μ .

$C_{16}H_{16}N_3O_2$ (281,3) Ber. N 14,94% Gef. N 14,96%

Folgende 2-Phenyl-isopropylloxycarbonyl-Verbindungen wurden ebenfalls in der oben beschriebenen Weise hergestellt:

2-Phenyl-isopropyl-phenyl-carbonat: Öl, nicht gereinigt.

2-Phenyl-isopropylloxycarbonyl-hydrazid: Öl, Sdp. 96–98°/0,005 Torr.

2-Phenyl-isopropylloxycarbonyl-azid. Öl, Sdp. 47–49°/0,005 Torr; IR. wie bei III.

$C_{10}H_{11}N_3O_2$ (205,2) Ber. N 20,48% Gef. N 20,59%

2. Einführung der Dpoc-Gruppe in Aminosäuren. – Methode A: Mit dem Azid III in Aminosäureester und Verseifung: 2,85 g (17,2 mMol) L-Prolin-methylester-hydrochlorid in 9,8 ml DMF werden bei 0° mit 2,4 ml (17,2 mMol) Triäthylamin und nach 2 Min. mit 6,3 g (18,8 mMol) 84-proz. Azid III und 4,9 ml DMF versetzt. Nach weiteren 4 Min. und 30 Min. werden erneut 2,4 ml bzw. 1,2 ml Triäthylamin zugefügt. Anschliessend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 7,5 g eines teilweise kristallisierenden Öls erhalten, das in 60 ml *i*-PrOH gelöst wird. Diese Lösung wird mit 11 ml 1,9N Natronlauge versetzt, 2 Std. bei 40° gerührt, im Vakuum eingengt, mit 100 ml W versetzt, zweimal mit Äther gewaschen, bei 0° mit 1M Zitronensäure auf pH 3 angesäuert und zweimal mit Äther extrahiert. Die Auszüge werden neutral gewaschen, getrocknet und filtriert. Nach Zusatz von 3,5 ml DCHA beginnt das DCHA-Salz zu kristallisieren. Man erhält 7,35 g (80%) vom Smp. 173–175° (Zers., Sintern bei 123°). Zur Analyse wird aus EE-PÄ umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht ändert (vgl. Tab. 2).

Methode B: Mit dem Azid III in Aminosäuren: 1,17 g (10 mMol) L-Valin werden in 4,55 ml einer 2,2N Lösung von Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd (*Triton B*) in MeOH¹⁰⁾ gelöst. Nach Verdampfen im Vakuum wird der Rückstand zur Entfernung von W zweimal mit je 10 ml DMF gelöst und im Vakuum eingedampft. Nach Lösen in 5 ml DMF wird bei 40° mit 3,35 g (10 mMol) 84-proz. Azid III und 2,75 ml (20 mMol) Triäthylamin versetzt und 1 Std. bei 40° gerührt. Die Lösung wird mit Äther und W verdünnt, die wässrige Lösung nochmals mit Äther gewaschen, darauf bei 0° mit 1M Zitronensäure auf pH 2–3 angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen der Ätherlösung wird sie mit 1,2 ml CHA versetzt, worauf das Salz zu kristallisieren beginnt. Die Ätherlösung wird noch etwas eingengt, mit gleichviel PÄ versetzt und einige Zeit bei 0° belassen. Man erhält 3,08 g (68%) Dpoc-Val-OH-CHA vom Smp. 176–178° (Zers.). – Zur Analyse kann aus *i*-PrOH umkristallisiert werden.

¹⁰⁾ Käufliche 40-proz. Lösung.

Methode C: Mit dem Phenylester I in Aminosäuren: 26,2 g (0,2 Mol) L-Leucin werden in 93 ml 2,15N methanolischer Lösung von «Triton B» bei 50° gelöst. Nach Verdampfen des MeOH wird der Rückstand durch zweimaliges Eindampfen mit je 60 ml DMF von W befreit. Der Rückstand wird in 80 ml DMF gelöst, bei 50° mit 66,6 g (0,2 Mol) [2-(*p*-Diphenyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat (I) versetzt und 3 Std. bei 50° gerührt. Zur Aufarbeitung wird zwischen W und Äther verteilt, die wässrige Lösung bei 0° mit 1M Zitronensäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Waschen und Trocknen wird der Äther im Vakuum bei 30° zur Trockne verdampft. Der kristalline Rückstand wird mit 30 ml Äther und 100 ml PÄ verrieben und das unlösliche Dpoc-Leu-OH abfiltriert. Ausbeute: 52,1 g (70%), Smp. 227–230° (Zers.).

Die Synthese weiterer Dpoc-Aminosäuren und ihre Eigenschaften sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Herstellung und Eigenschaften von 2-(*p*-Diphenyl)-isopropoxy-carbonyl(Dpoc)-amino-säuren

Aminosäurederivat Elementarformel	Mol.- Gew.	Me- thode	Aus- beute %	Smp. (LM)	[α] _D ²⁰ (c = 1) MeOH	Analyse			DC ^{a)} Rf
						oben Ber., C%	unten Gef. H%	N%	
Gly · DCHA		A	73	192–193° (Zers.)	–	72,84	8,56	5,66	0,28
C ₃₃ H ₄₂ N ₂ O ₄	(494,7)	C	65	EE		72,58	8,47	5,72	
Leu		A	61 ^{b)}	227–230° (Zers.)	– 12°	71,52	7,37	3,79	0,46
C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	(369,5)	C	70	Äther		71,18	7,28	4,05	
Val · CHA		A	49	178–180° (Zers.)	– 8°	71,33	8,43	6,16	0,34
C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₄	(454,6)	B	68	<i>i</i> -PrOH		71,32	8,25	6,17	
		C	69						
Pro · DCHA		A	80	173–175° (Zers.)	– 12°	74,12	8,67	5,24	0,37
C ₃₃ H ₄₆ N ₂ O ₄	(534,7)			EE-PÄ		74,06	8,50	5,23	
Lys(Boc) · DCHA		A	70	amorph	+ 10°	70,34	8,93	6,31	0,38
C ₃₉ H ₅₉ N ₃ O ₆	(665,9)	C	66			69,56	8,60	6,01	
Tyr · CHA		A	33	248–252° (Zers.)	+ 39°	71,79	7,39	5,40	0,35
C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₅	(518,6)	C	35	Aceton		71,45	7,33	5,37	
Phe · DCHA		C	59	116–119° (Zers.)	+ 33°	75,99	8,27	4,79	0,39
C ₃₇ H ₄₈ N ₂ O ₄	(584,8)			EE		75,73	8,09	4,77	
Glu(OBu ^t) · CHA		C	64	174–175° (Zers.)	+ 15°	68,86	8,20	5,18	0,43
C ₃₁ H ₄₄ N ₂ O ₆	(540,7)			EtOH		68,74	8,09	5,18	
Ser(Bu ^t) · CHA		C	69	180–181° (Zers.)	+ 21°	69,85	8,49	5,62	0,38
C ₂₉ H ₄₂ N ₂ O ₅	(498,6)			EE		69,97	8,46	5,59	
Met · DCHA		C	73 ^{b)}	143–145°	+ 14°	69,68	8,51	4,92	0,36
C ₃₃ H ₄₈ N ₂ O ₄ S	(568,8)			EE-PÄ		69,45	8,45	5,31	
Asn		C	43 ^{b)c)}	176–178°	– 8°	64,85	5,99	7,56	0,24
C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅	(370,4)			Äther		64,73	6,04	7,65	

^{a)} System: *s*-BuOH – 3-proz. Ammoniak 70:30; die Rf-Werte zeigten starke Schwankungen.

^{b)} Diese Versuche verdanken wir den Herren Dres. KAMBER, RITTEL und RINIKER.

^{c)} Die niedrige Ausbeute ist dadurch bedingt, dass das Ausgangsmaterial nie vollständig in Lösung ging.

3. Abspaltung der Dpoc-Gruppe. – *Geschwindigkeitskonstanten* (s. Tabelle 1): Bestimmung wie in der voranstehenden Mitteilung [8] beschrieben.

Präparative Spaltung: 739 mg (2 mMol) fein gepulvertes Dpoc-Leu-OH wird 1½ Std. mit 7 ml AcOH – 83-proz. Ameisensäure – W 7:1:2¹¹⁾ bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit

¹¹⁾ Die Konzentration sollte bei der Spaltung von methioninhaltigen Dpoc-Aminosäuren oder -Peptiden nicht höher als 0,1M sein, da bei höheren Konzentrationen eine Abnahme der Spaltgeschwindigkeit feststellbar ist.

40 ml Aceton und 1 ml Py wird das ausgefallene Leucin nach kurzem Stehen bei 0° isoliert. Ausbeute: 246 mg (94%); $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ ($c = 2$ in 6N HCl) (gleich wie authentisches Leucin) und im DC vollständig einheitlich.

4. Verwendung von Dpoc-Aminosäuren bei «konventionellen Peptidsynthesen». – *N^α-Dpoc-N^ε-Boc-L-Lysyl-L-(N^ε-Boc)-lysin-methylester (IV)*: 666 mg (1 mMol) *N^α-Dpoc-N^ε-Boc-L-Lysin-dicyclohexylammoniumsalz* in 4 ml DMF werden bei –15° mit 0,125 ml Pivaloylchlorid versetzt. Nach 15 Min. Rühren bei –10° wird eine Lösung von 320 mg *N^ε-Boc-L-Lysin-methylester-acetat* [5] in 3 ml DMF zugefügt und 2 Std. bei 0° gerührt. Das Gemisch wird wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird in wenig Äther gelöst, worauf rasche Kristallisation einsetzt. Man erhält 632 mg (87%) Dipeptid-methylester IV vom Smp. 87–89° (Zers.). Zur Analyse wird aus EE-PÄ umkristallisiert, der Smp. ändert sich nicht. $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

$C_{39}H_{58}N_4O_9$ (726,9) Ber. C 64,44 H 8,04 N 7,71% Gef. C 64,35 H 8,05 N 7,43%

Die Abspaltungsgeschwindigkeit der *N^α-Dpoc*-Gruppe kann z. B. folgendermassen dünn-schichtchromatographisch bestimmt werden. 24 mg des Dipeptidderivats IV werden in 0,17 ml Methylenechlorid gelöst und mit 0,13 ml 75-proz. Chloressigsäure versetzt. Der homogenen Lösung werden nach verschiedenen Zeiten Proben von 50 μ l entnommen, in 0,15 ml MeOH gegeben und von dieser 2-proz. Lösung 5 μ l sofort im DC-System 5 chromatographiert. Nach 15 Min. ist das Ausgangsmaterial vollständig zu *N^ε-Boc-L-Lysyl-L-(N^ε-Boc)-lysin-methylester-chloracetat* [5] gespalten, ohne jede Abspaltung der Boc-Gruppen. Die titrimetrische Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten im Gemisch AcOH – 83-proz. Ameisensäure – W 7:1:2 ergab: $k_1 = 4,9$ Std.⁻¹.

Dpoc-L-Prolyl-L-leucyl-L-glutamyl-(γ -t-butylester)-L-phenylalanin-t-butylester (V) wird in der oben beschriebenen Weise aus *Dpoc-L-Prolin-dicyclohexylammoniumsalz* und *L-Leucyl-L-glutamyl-(γ -t-butylester)-L-phenylalanin-t-butylester-acetat* [14] in 79-proz. Ausbeute erhalten. Smp. 188° (Zers.), nach Kristallisation aus 85-proz. MeOH. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$ in Chf).

$C_{49}H_{66}N_4O_9$ (855,1) Ber. C 68,83 H 7,78 N 6,55% Gef. C 68,90 H 7,76 N 6,59%

L-Prolyl-L-leucyl-L-glutamyl-(γ -t-butylester)-L-phenylalanin-t-butylester: 164 mg (0,19 mMol) V werden in 2 ml einer Mischung aus AcOH – 83-proz. Ameisensäure – W 7:1:2 (v) 1½ Std. bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisiert, mit EE extrahiert, mit W gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit PÄ verrieben, dann aus 75-proz. MeOH umkristallisiert, wobei 98 mg (83%) Tetrapeptidester vom Smp. 188–190° erhalten werden. Das Produkt ist in allen Eigenschaften identisch mit dem früher auf andere Weise hergestellten Material [14].

5. Verwendung von Dpoc-Aminosäuren bei «Feststoffträger-Peptidsynthesen». – *Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-(N^ε-Boc)-lysyl-glycin-hydrazid (VI)*: 2,15 g Boc-Glycin-Harz (Styrol-Divinylbenzol-Copolymer, enthaltend 0,23 mMol Boc-Glycin/g Harz = 0,5 mMol) werden in bekannter Weise [6] in H-Glycin-Harz übergeführt. Aus 0,83 g (1,25 mMol) *N^α-Dpoc-N^ε-Boc-Lys-OH* · DCHA wird in Methylenechlorid mit Zitronensäure die freie Säure hergestellt. Die auf wenige ml eingeengte Methylenechloridlösung wird zum obigen Harz gegeben, die Suspension wird 5 Min. geschüttelt, mit 290 mg DCCI in wenig Methylenechlorid versetzt und 3 Std. geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert und nacheinander je dreimal mit je 10 ml Methylenechlorid, DMF, DMF – MeOH 1:1 und Methylenechlorid während je 3 Min. geschüttelt und filtriert. Das methylenechloridfeuchte *Dpoc-Lys(Boc)-Gly-Harz*, enthaltend 7,5 ml Methylenechlorid, wird 1½ Std. mit 5,5 ml 75-proz. Chloressigsäurelösung geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert und wie oben mit Methylenechlorid, Dioxan, Methylenechlorid, Methylenechlorid – Triäthylamin 9:1 (Schüttelzeit 10 Min.) und Methylenechlorid gewaschen. Das erhaltene *H-Lys(Boc)-Gly-Harz* wird nach Zugabe von 0,37 g (1,25 mMol) *Z-Phe-OH* in 8 ml Methylenechlorid 5 Min. geschüttelt, dann mit 290 mg DCCI in wenig Methylenechlorid versetzt und 3 Std. geschüttelt. Das *Z-Phe-Lys(Boc)-Gly-Harz* wird abfiltriert und wieder wie oben gewaschen. Darauf wird das Harz noch mit EtOH gewaschen und mit 10 ml EtOH – Hydrazinhydrat (3:1) 15 Std. geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Harzes wird das Filtrat im Vakuum abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des Hydrazinhydrats im Hochvakuum bei 50° über konz. Schwefelsäure getrocknet. Den Rückstand lost man in 5 ml siedendem EtOH, filtriert und versetzt mit 15 ml W. Das auskristallisierte *Z-Phe-Lys(Boc)-Gly-NHNH₂* (VI), 185 mg (62%) vom Smp. 163–164°, ist vollständig identisch mit authentischem Material [5].

L-Prolyl-L-tyrosyl-L-(N^ε-Boc)-lysyl-L-methionin-hydrazid (VII) (sämtliche Operationen unter N₂ durchgeführt): Boc-Met-Harz wird in bekannter Weise [6] aus Chlormethyl-Harz (Chlorgehalt 0,86 mMol/g Harz), Boc-Met-OH und Triäthylamin in EE hergestellt. Es enthält total 0,35 mMol Boc-Aminosäure/g Harz, wovon 0,18 mMol mit dem Harz verestert (VIII) und der Rest über das Schwefelatom mit dem Träger verbunden ist (IX)⁶ 7). 4,9 g Boc-Met-Harz (enthält total 1,7 mMol Boc-Aminosäure, verestert 0,88 mMol) werden in bekannter Weise [6] in das H-Met-Harz übergeführt. Das methylenchloridfeuchte Harz (enthält total 17 ml Methylenchlorid) wird mit 3,2 mMol Dpoc-Lys(Boc)-OH (freigesetzt aus dem Dicyclohexylammoniumsalz wie oben beschrieben) in 17 ml Methylenchlorid versetzt, gefolgt von 730 mg DCCI (3,5 mMol) in 3 ml Methylenchlorid. Das Ganze wird 4 Std. geschüttelt und filtriert. Das Harz wird wie folgt behandelt:

1. 3 × mit je 20 ml Methylenchlorid je 3 Min. schütteln.
2. 3 × mit je 20 ml MeOH je 3 Min. schütteln.
3. 3 × mit je 20 ml Methylenchlorid je 3 Min. schütteln.
4. 1 × mit 12,6 ml 75-proz. Chloressigsäure 1½ Std. schütteln.
5. 3 × mit je 20 ml Methylenchlorid je 3 Min. schütteln.
6. 4 × mit je 20 ml EtOH je 3 Min. schütteln.
7. 1 × mit 25 ml Chf 3 Min. schütteln.
8. 1 × mit 20 ml Chf – Triäthylamin 9:1 (Vol.) 10 Min. schütteln.
9. 3 × mit je 20 ml Chf je 3 Min. schütteln.
10. 3 × mit je 20 ml MeOH je 3 Min. schütteln.
11. 3 × mit je 20 ml Methylenchlorid je 3 Min. schütteln.

Genau gleich werden nun Dpoc-Tyr-OH und Dpoc-Pro-OH (aus je 3,2 mMol CHA- bzw. DCHA-Salz freigesetzt) eingeführt. Auf jeder Stufe wird eine kleine Probe des Harzes vor und nach Abspaltung der Dpoc-Gruppe 15 Std. mit EtOH-Hydrazinhydrat 2. 1 behandelt und das vom Harz freigesetzte Peptidhydrazid im DC im System Chf – MeOH 8:2 oder EF – Py – AcOH – W 62:21:6:11 geprüft. Das zuletzt erhaltene H-Pro-Tyr-Lys(Boc)-Met-Harz wird mit 20 ml EtOH geschüttelt, filtriert und 17 Std. mit 7 ml EtOH und 3 ml Hydrazinhydrat unter einem N₂-Strom geführt. Das Harz wird abfiltriert und 10mal mit je 10 ml 95-proz. EtOH gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum bei 50° zur Trockne verdampft und der Rückstand im Hochvakuum über konz. Schwefelsäure vom Hydrazinhydrat befreit. Das Rohprodukt wird in 25 ml 0,1N Essigsäure gelöst und mit 80 ml und zweimal mit je 50 ml EE ausgeschüttelt. Die EE-Auszüge werden noch zweimal mit je 10 ml 0,1N Essigsäure extrahiert. Die drei wässrigen Lösungen werden vereinigt und lyophilisiert. Dann folgt Chromatographie an 7 g CM-Sephadex mit Hilfe eines Gradienten, bestehend aus je 300 ml 0,01M und 0,05M Ammoniumacetat vom pH 6,5. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert. Man erhält 320 mg (56%, ber. auf verestertes Methionin VIII) des Acetats von H-Pro-Tyr-Lys(Boc)-Met-NHNH₂ (VII). Nach Freisetzen mit K₂CO₃ kristallisiert das Tetrapeptidderivat aus wässrigem MeOH, Smp. 206–207° (Zers.). Rf 0,35 [5]. [α]_D²⁰ = –27° (c = 1, MeOH).

C₃₀H₄₉N₇O₇S (651,8) Ber. C 55,28 H 7,58 O 17,18% Gef. C 54,88 H 7,52 O 17,19%

Die Ausführung spezieller Analysen verdanken wir den Herren Dr. PADOWETZ, Dr. HÜRZELER und VON ARX. Herrn M. WETLI danken wir für seine wertvolle technische Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 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).
- [2] 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).
- [3] H. C. BEYERMAN & J. S. BONTEKOE, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 81, 691 (1962); F. M. CALLAHAN, G. W. ANDERSON, R. PAUL & J. E. ZIMMERMAN, J. Amer. chem. Soc. 85, 201 (1963).
- [4] R. SCHWYZER, «Protides of Biological Fluids», S. 27, Elsevier, Amsterdam 1961.
- [5] W. KESSLER & B. ISELIN, *Helv.* 49, 1330 (1966).

- [6] R. B. MERRIFIELD, J. Amer. chem. Soc. *85*, 2149 (1963); *86*, 304 (1964); *idem*, Biochemistry *3*, 1385 (1964); M. BODANSZKY & J. T. SHEEHAN, Chemistry & Ind. *1966*, 1597; Übersicht: R. B. MERRIFIELD, Recent Progress in Hormone Research *23*, 451 (1967).
- [7] A. MARGLIN & R. B. MERRIFIELD, J. Amer. chem. Soc. *88*, 5051 (1966); M. C. KHOSLA, R. R. SMEBY & F. M. BUMPUS, Biochemistry *6*, 754 (1967); vgl. auch H. ZAHN & G. SCHMIDT, Tetrahedron Letters *1967*, 5095.
- [8] P. SIEBER & B. ISELIN, Helv. *51*, 614 (1968).
- [9] D. T. MOWRY, J. DAZZI, M. RENOLL & R. W. SHORTRIDGE, J. Amer. chem. Soc. *70*, 1916 (1948).
- [10] D. S. KEMP & S. W. CHIEN, J. Amer. chem. Soc. *89*, 2743 (1967).
- [11] a) M. BODANSZKY & J. T. SHEEHAN, Chemistry & Ind. *1964*, 1423; b) M. OHNO & C. B. ANFINSEN, J. Amer. chem. Soc. *89*, 5994 (1967).
- [12] E. SCHRÖDER & K. LÜBKE, «The Peptides», Vol. I, Academic Press, New York 1965.
- [13] F. WEYGAND, D. HOFFMANN & E. WÜNSCH, Z. Naturforsch. *21b*, 426 (1966).
- [14] R. SCHWYZER & P. SIEBER, Helv. *49*, 134 (1966).

79. Photochemische Reaktionen von Äthern mit 4-Methylcinnolin und Chinoxalinen

von T. T. Chen, W. Dörscheln, H. Göth, M. Hesse und H. Schmid¹⁾

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(7. III. 68)

Summary. 1. 4-Methylcinnoline on irradiation in ethers produces the photoproducts **2–6** by a 1.4 addition of the ethers.

2. Quinoxaline reacts with ethers to produce the quinoxalines **8**, **12** and **13** by what appears superficially to be a substitution process. Reaction of 2,3-dimethylquinoxaline with tetrahydrofuran gives as the main product **16** by 1.2 addition, and 2-(*t*-butyl)-quinoxaline gives the dihydroquinoxaline derivatives **17a**, **b**. Because of the known easy autoxidation of 1,2-dihydroquinoxaline we believe that the intermediate in the photolytic reaction of quinoxaline, yielding **8**, **12** and **13**, is also the 1.2 addition product.

3. The mass-spectrometric behaviour of the cinnoline and quinoxaline derivatives has been discussed.

Anlässlich unserer photochemischen Arbeiten an Heterocyclen wurde festgestellt, dass 4-Methylcinnolin (**1**) bei Gegenwart von Benzophenon, unter Ausschluss von Sauerstoff und bei Bestrahlung mit einer UV.-Lampe, mit Äthern unter Addition zu Derivaten des 1,4-Dihydrocinnolins reagiert. Benzophenon (andere Sensibilisatoren wurden nicht untersucht) ist notwendig. Neben den Photoprodukten entstanden stets noch Harze, und viel unverändertes Ausgangsmaterial wurde zurückisoliert. Die in der Formelzusammenstellung angegebenen, mässigen präparativen Ausbeuten sind, bei Bezugnahme auf das verbrauchte 4-Methylcinnolin, mit dem Faktor 3–5 zu multiplizieren.

Die Struktur der Photoprodukte **2–6** folgt aus Analysen, der Anwesenheit einer schwachen IR.-Bande bei $1628 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$ [2] (charakteristisch für die $\text{>N} - \text{N} = \text{C} <$ -Gruppierung) und dem UV.-Maximum bei 289–294 nm. Besonders wichtig erwiesen sich die NMR.-Spektren (60 und 100 MHz in CDCl_3). Alle Stoffe zeigen ein breites,

¹⁾ 10. Mitteilung über Photoreaktionen von Heterocyclen; 9. Mitteilung: [1].