

77. Selektive acidolytische Spaltung von Aralkyloxycarbonyl-Aminoschutzgruppen

von P. Sieber und B. Iselin

Entwicklungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

(1. III. 68)

Summary. The acidolytic cleavage of a series of new N-aralkyloxycarbonyl protecting groups has been found to proceed as a first-order reaction, the rate of cleavage being dependent on the stability of the corresponding aralkyl carbonium ions. Some of the groups are cleaved at much the same rate as the N-trityl residue and up to 60 000 times faster than the *t*-butyloxycarbonyl (Boc) group. The rate is also strongly influenced by the acidity of the reaction media. The relative rates at which aralkyloxycarbonyl and Boc groups are split off can be largely controlled by appropriate selection of the reaction conditions.

The implications of these findings for peptide syntheses are discussed and the use of the 2-(*p*-diphenyl)-isopropylloxycarbonyl residue as an especially suitable N-protecting group is proposed.

Zur temporären Blockierung von α -Aminogruppen beim Aufbau komplizierter Peptide werden Schutzgruppen benötigt, die sich neben dem für den Schutz der basischen Seitenkettenfunktionen von trifunktionellen Aminosäuren häufig verwendeten *t*-Butyloxycarbonyl (Boc)¹⁾-Rest [1] leicht und selektiv abspalten lassen.

Altbewährte Schutzgruppen, wie die Benzyloxycarbonyl- und Phtalyl-Reste [2], entsprechen dieser Anforderung in vielen Fällen, sind aber z. B. bei «Feststoffträgersynthesen» nicht verwendbar. Weitere geeignete Schutzgruppen sind die *o*-Nitrophenylsulfenyl-Gruppe [3], über deren selektive Spaltung wir schon früher berichtet haben [4], und der Tritylrest (Trt) [2], für dessen Abspaltung schon verdünnte Essigsäure genügt [5]. Ähnlich wie die Tritylgruppe verhalten sich einige substituierte Diphenylmethyl-Reste [6], doch sind diese voluminösen Schutzgruppen wegen sterischer Hinderungseffekte [7] bei Peptidsynthesen nur beschränkt verwendbar. Die sterische Hinderung wird verringert, wenn der Tritylrest nicht direkt, sondern über ein S-Atom mit der α -Aminogruppe verknüpft ist, wie dies bei Tritylsulfenyl-aminosäuren der Fall ist [3a]; ein noch vollständigerer Ausschluss von sterischen Hinderungseffekten wäre bei Urethanderivaten vom Typus Trt-O-CO-NH- zu erwarten, doch haben bisher alle Versuche zur Herstellung von Trityloxycarbonyl-aminosäuren versagt. Im Gegensatz dazu ist der Diphenylmethyl-(Benzhydryl)-oxycarbonyl-Rest relativ leicht in Aminosäuren einführbar [8], aber die Spaltbarkeit dieser N-Schutzgruppe ist ungefähr gleich wie die des Boc-Rests.

Vom synthetischen Standpunkt sind Aminoschutzgruppen erwünscht, die einerseits als Urethane in Aminosäuren eingeführt werden können (keine sterische Hinderung, Ausschluss der Racemisierungsgefahr bei Peptidsynthesen) und andererseits eine leichte acidolytische Spaltbarkeit in der Grössenordnung derjenigen der Tritylgruppe aufweisen.

Bekanntlich erfolgt die Solvolyse von Alkylhalogeniden $R-X$ um so rascher, je stabiler das entsprechende Carbonium-Ion R^+ ist (s. z. B. [9]). Dies ist z. B. der Fall, wenn in einer *t*-Butylgruppe ein oder mehrere Methylreste durch Vinyl- oder Phenyl-

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

Reste ersetzt werden [10], oder in einer Diphenylmethylgruppe die Phenylreste in *o*- oder *p*-Stellung durch elektronenliefernde Substituenten besetzt werden [6] [11]. Über die Beeinflussung der sauren Hydrolyse von Urethanen vom Typ R-O-CO-NH- durch die Konstitution des Rests R ist bisher noch wenig bekannt. Unter der Annahme, dass die acidolytische Spaltung als monomolekulare Reaktion unter Alkyl-Sauerstoff-Spaltung ($A_{AL}1$) erfolge und vielleicht durch die Konstitution der Alkylgruppe R in ähnlicher Weise beeinflusst werden könnte wie die Solvolyse von Alkylhalogeniden R-X, haben wir eine Anzahl von Aralkylresten ausgewählt, deren acidolytische Spaltgeschwindigkeit nach den – leider nur schwer korrelierbaren – Literaturangaben grösser als die der Boc-Gruppe sein sollte. Zur Überprüfung der Richtigkeit unserer Annahme haben wir die entsprechenden Aralkylcarbinole mit N-Carbonyl-glycin-äthylester (Isocyanatessigsäure-äthylester) [2] umgesetzt und die erhaltenen Aralkyloxycarbonyl-glycin-äthylester auf ihre Spaltbarkeit mit verdünnter Essigsäure bei Raumtemperatur geprüft²⁾. Als besonders vorteilhaft für die Verfolgung des Verlaufs der Spaltung erwies sich die Bestimmung der freigesetzten Aminogruppen durch Titration mit Perchlorsäure in Dimethylformamid³⁾. Die Resultate sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Spaltung der untersuchten Schutzgruppen in 80-proz. Essigsäure verläuft durchwegs als Reaktion erster Ordnung. Aus den in Tabelle 1 angegebenen Halbwertszeiten der Reaktion, bzw. den Geschwindigkeitskonstanten k_1 geht hervor, dass die Spaltung der Schutzgruppen II–VII, IX und X mindestens 100mal rascher erfolgt als die der Boc-Gruppe (I). Die Di-(*p*-Methoxyphenyl)-methyloxycarbonyl-Gruppe (X) wird sogar dreimal schneller als der N-Tritylrest (XI) gespalten. Die gefundenen Spaltgeschwindigkeiten entsprechen ungefähr der nach den p_K -Werten von R⁴⁾ [12] und den bekannten Solvolysedaten [11] [13] auf Grund unserer Arbeitshypothese erwarteten Grössenordnung, wobei allerdings die Verhältniszahlen der k_1 -Werte – ausser im Falle der Verbindungen III, IV und V⁴⁾ – stark von den relativen Solvolysegeschwindigkeiten der entsprechenden Aralkylhalogenide abweichen.

Tabelle 1 zeigt weiterhin, dass die als Urethane mit der Aminogruppe verknüpften Aralkylreste viel rascher gespalten werden als direkt am Stickstoff gebundene Schutzgruppen, wie dies aus dem Vergleich der Verbindungen IX und XII, bzw. X und XIII⁵⁾ hervorgeht. Demnach wäre ein Trityloxycarbonylrest so labil, dass eine spontane Zersetzung zu erwarten wäre.

Die Spaltgeschwindigkeit ist nicht nur durch den Substituenten R bedingt, sondern wird auch stark vom Reaktionsmedium beeinflusst, wie dies aus dem in Tabelle 2 aufgeführten Vergleich der Spaltungen von 2-Phenyl-isopropylloxycarbonyl-glycin-

²⁾ Die untersuchten Aralkyloxycarbonyl-Schutzgruppen sind auch hydrogenolytisch spaltbar, doch wurde diese Spaltmethode nicht näher untersucht.

³⁾ Nach Zugabe von Dimethylformamid zu den für Titrationsen entnommenen Proben findet keine weitere Spaltung statt.

⁴⁾ Das Verhältnis der Spaltgeschwindigkeiten der Verbindungen III, IV und V beträgt ca. 1:4:16. Die Solvolysegeschwindigkeiten der entsprechenden Aralkylhalogenide in 90-proz. Aceton zeigen das Verhältnis 1:6,5:26 [13].

⁵⁾ Die früher [6] beobachtete Spaltbarkeit der in Verbindung XIII enthaltenen Schutzgruppe durch Erhitzen in 50-proz. Essigsäure wurde bestätigt. Die Spaltung der ein basisches N-Atom enthaltenden Verbindungen XII und XIII wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, da eine titrimetrische Bestimmung nicht möglich war.

Tabelle 1. Spaltung verschiedener Schutzgruppen von *N*-geschützten Glycin-dihylestern
 $R-O-CO-NHCH_2COOC_2H_5$ mit 80-Vol.-proz. AcOH bei 22–25°

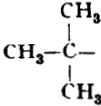
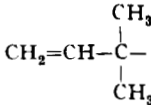
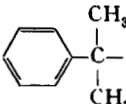
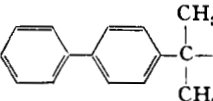
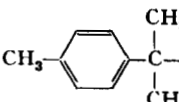
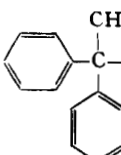
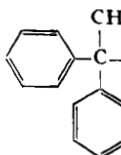
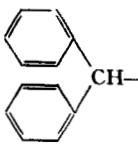
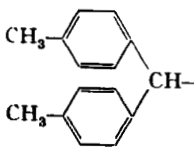
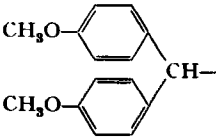
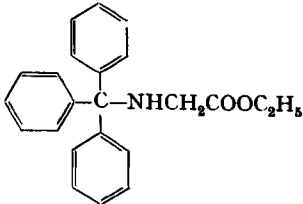
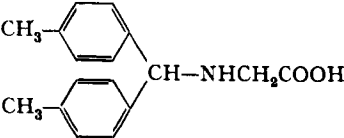
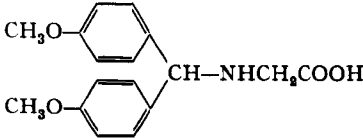
Nr.	Substituent R	50% Spalt.	k_1 (Std. ⁻¹)	k_1 relativ
I		58 Tage	$5 \cdot 10^{-4}$	1
II		14 Std.	$5 \cdot 10^{-2}$	100
III		2 Std.	0,35	700
IV		30 Min.	1,4	3000
V		7 Min.	5,6	11000
VI		28 Min.	1,5	3000
VII		52 Min.	0,8	1600
VIII		42 Tage	$7 \cdot 10^{-4}$	~1
IX		7 Std.	0,1	200

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Substituent R	50% Spalt.	k_1 (Std. ⁻¹)	k_1 relativ
X		1 Min.	33	66000
zum Vergleich:				
XI		4 Min.	10,4	21000
XII		nach 28 Tagen gespalten *)	< 0,1%	—
XIII		[6] ~12 Tage	~2,5 · 10 ⁻³ *)	~5

*) Dünnschichtchromatographisch bestimmt. Siehe exper. Teil.

äthylester⁶⁾ und dem entsprechenden Boc-Derivat bei Raumtemperatur in verschiedenen Säuregemischen hervorgeht.

Die acidolytische Spaltung verläuft wahrscheinlich nach dem $A_{AL}1$ -Mechanismus entsprechend Schema 1 (S. 618).

Nach diesem Reaktionsmechanismus ist zu erwarten, dass die Spaltgeschwindigkeit dann erhöht wird, wenn die Protonierung als Funktion der Polarität und der Säurestärke des Mediums begünstigt wird. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, wird die Spaltung durch Erhöhung des Prozentgehalts an Wasser (Vers. 1, 2 und 4) beschleunigt, während in methanolischer Lösung eine drastische Senkung der Spaltgeschwindigkeit erfolgt (Vers. 7). In stärkeren Säuren (Vers. 5, 6 und 8–10) findet eine raschere Spaltung statt, doch scheint nicht allein die Dissoziationskonstante eine massgebliche Rolle zu spielen, sondern auch die Natur des Reaktionsmediums, da z. B. mit Amei-

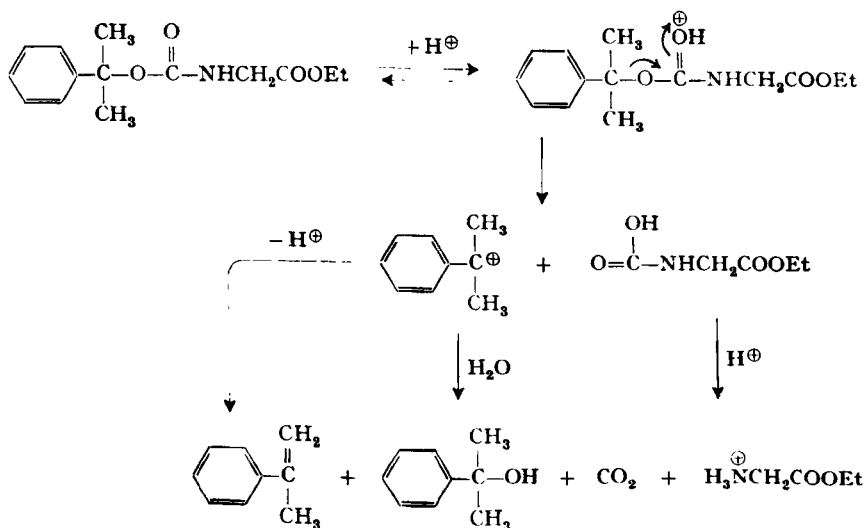
⁶⁾ Der Phenyl-isopropylloxycarbonyl-(α,α -Dimethyl-benzylloxycarbonyl)-Rest ist von WIELAND und BIRR [14] als thermolabile Schutzgruppe vorgeschlagen worden.

Tabelle 2. Spaltgeschwindigkeiten von $R-O-CO-NHCH_2COOC_2H_5$ bei 22–25°

Vers. Nr.	Säuregemisch	$R = \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{CH}_3)_2$		$R = \text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2 = \text{Boc}^a)$			Relative Geschw. Boc = 1
		50% Spalt.	k_1 (Std. ⁻¹)	1% Spalt.	50% Spalt.	k_1 (Std. ⁻¹)	
1	90% (v/v) Essigsäure	5 Std.	0,14	–	–	–	–
2	80% (v/v) Essigsäure 23°	2 Std.	0,35	20 Std.	58 Tage	$5 \cdot 10^{-4}$	700
3	80% (v/v) Essigsäure 50°	17 Min.	2,5	60 Min.	69 Std.	$1 \cdot 10^{-3}$	250
4	60% (v/v) Essigsäure	70 Min.	0,6	3,3 Std.	10 Tage	$3 \cdot 10^{-3}$	200
5	60% (g/g) Chloressigsäure	1 Min.	43	17 Min.	20 Std.	$3,5 \cdot 10^{-2}$	1200
6	Methylenchlorid-75% (g/g) Chloressigsäure 50.37 (v/v)	8 Min.	5	2 Std.	138 Std.	$5 \cdot 10^{-3}$	1000
7	Methanol-100% Chloressigsäure 80 · 20 (v/g)	sehr langsame Spaltung		nach 6 Tagen keine Spaltung			
8	75% (g/g) Ameisensäure	momentan		1,2 Min. 83 Min.	0,5		–
9	Eisessig-83% (g/g) Ameisensäure-Wasser 7 : 1 · 2 (v/v)	28 Min.	1,5	5 Std.	14 Tage	$2 \cdot 10^{-3}$	750
10	Eisessig-83% (g/g) Ameisensäure-Wasser 7 : 1 · 2 (v/v) + Natriumchlorid ^{b)}	4 Min.	11	–	–	–	–

^{a)} Spaltung von Z-Lys(Boc)-OH · DCHA · Nr. 2, $k_1 = 2,3 \cdot 10^{-4}$ Std.⁻¹; Nr. 5, $k_1 = 2 \cdot 10^{-3}$ Std.⁻¹; Nr. 8, $k_1 = 0,5$ Std.⁻¹; Nr. 9, $k_1 = 8 \cdot 10^{-4}$ Std.⁻¹; Nr. 10, $k_1 = 6 \cdot 10^{-3}$ Std.⁻¹.

^{b)} 10 Äqu. ber. auf Aminosäurederivat.

Schema 1⁷⁾

⁷⁾ Der genaue Ort der Protonierung (O, CO oder N) ist noch nicht sicher bestimmt; vgl. RUDINGER [15].

sensäure, p_k 3,75, eine raschere Spaltung eintritt (Vers. 8) als mit Chloressigsäure, p_k 2,85 (Vers. 5). Die Spaltgeschwindigkeit der Boc-Gruppe⁸⁾ wird, wie Tabelle 2 zeigt, in ähnlicher Weise durch das Reaktionsmedium beeinflusst⁹⁾, doch sind graduelle Unterschiede feststellbar, die das Verhältnis der Spaltgeschwindigkeiten (letzte Kolonne in Tabelle 2) in Richtung einer höheren (Vers. 5 und 6) oder niedrigeren (Vers. 3 und 4) Selektivität verschieben. Durch geeignete Wahl des sauren Reaktionsmediums kann also das gewünschte Ausmass der selektiven acidolytischen Spaltung von Schutzgruppen gesteuert werden.

Die in Tabelle 1 angeführten Aminosäurederivate V und X zeigen die höchsten relativen Spaltgeschwindigkeiten – 11 000 und 66 000 im Vergleich zur Boc-Verbindung I – und wären somit vom Standpunkt der Selektivität am geeignetsten für Peptidsynthesen. Bei der Wahl von Schutzgruppen muss jedoch auch berücksichtigt werden, ob deren Einführung in Aminosäuren mittels einfacher und allgemein verwendbarer Methoden möglich ist. Die für die Herstellung der Aminosäurederivate II bis X vorerst gewählte Methode der Reaktion von Carbinolen mit einem N-Carbonyl-aminosäureester [2] [17] ist nur beschränkt verwendbar, da z.B. Aminosäureester, deren Seitenkettenfunktionen durch säurelabile Schutzgruppen blockiert sind, nicht in die entsprechenden N-Carbonylverbindungen übergeführt werden können. Wir versuchten deshalb, die für die Einführung von Alkyloxycarbonylgruppen allgemein gebräuchlichen Methoden unter Verwendung von gemischten Carbonaten [1], Alkyloxycarbonyl-chloriden [18] und -aziden [1] auf die Herstellung der besonders leicht spaltbaren Aminosäurederivate V und X zu übertragen. Die entsprechenden Alkyloxycarbonyl-Derivate erwiesen sich jedoch als so zersetzlich, dass sie für praktische Zwecke kaum in Frage kamen. Hingegen gelang die Einführung des etwas langsamer, aber doch noch sehr selektiv spaltbaren 2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl-Rests (IV) auf verschiedenen Wegen.

Über die Herstellung von 2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl-aminosäuren und deren Verwendung für Peptidsynthesen berichten wir in der folgenden Mitteilung [19].

Experimenteller Teil

Die Smp. sind in der Kapillare im Smp.-Apparat nach Dr. TORTOLI (Fa. W. BÜCHI, Flawil) bestimmt und nicht korrigiert. «Übliche Aufarbeitung» bedeutet Aufnehmen in Essigester oder Äther, bei 0° je dreimaliges Waschen mit 0,2 M Zitronensäure, 1 N Soda und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum im Rotationsverdampfer bei 20–40°.

Abkürzungen: LM = Lösungsmittel, EtOH = Äthanol, MeOH = Methanol, *n*-BuOH = *n*-Butanol, EE = Essigester, Chf = Chloroform, DMF = Dimethylformamid, AcOH = Eisessig, Py = Pyridin, W = Wasser, DCHA = Dicyclohexylamin, u. Z. = unter Zersetzung.

Dünnschichtchromatogramme (DC) sind auf ANTEC-Wegwerfplatten (Kieselgel PF 254 MERCK) ausgeführt. Indikatoren: UV. 254 nm; IRH = REINDEL-HOPPE-Reagens¹⁰⁾; NE = Ninhydrin in Essigsäure¹¹⁾. LM-Systeme (Vol.-Teile): 1, Chf; 2, Chf-MeOH 95:5; 3, Chf-MeOH 90:10; 4, *n*-BuOH-AcOH-W 75:7,5:21.

Titrationen wurden mit dem Autotitrator der Fa. RADIOMETER, Copenhagen, durchgeführt.

Herstellung von N-geschützten Glycin-äthylestern durch Umsatz von Isocyanatessigsäure-äthylester [21] mit Carbinolen: 5,0 ml = 5,35 g (41,5 mMol) Isocyanatessigester und 4 ml abs. Py werden

⁸⁾ Die Spaltung von Boc-Glycinderivaten erfolgt etwas rascher als die von N^α-Benzyloxycarbonyl-N^ε-Boc-L-lysin; vgl. Tabelle 2, Fussnote a).

⁹⁾ Auf die Spaltbarkeit der Boc-Schutzgruppe durch Ameisensäure haben schon HALPERN und Mitarbeiter [16] hingewiesen.

mit 41,5 mMol des entsprechenden Alkohols versetzt und während der in Tabelle 3 angegebenen Zeit unter Feuchtigkeitsausschluss auf 50° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet. Die hergestellten Verbindungen und ihre physikalischen Eigenschaften sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Herstellung und Eigenschaften von verschiedenen *N*-substituierten Glycin-äthylestern

Nr. ^{a)}	Reaktionszeit Std.	Ausbeute %	Aggregatzustand Smp./Sdp.	Elementarformel	Mol.-Gew.	Elementaranalyse			DC System	Rf
						oben ber. C	unten gef. H	N %		
II	30	63	Öl 72°/0,01 Torr	C ₁₀ H ₁₇ NO ₄	215,2			6,51 6,53	2	0,6
III	40	40	krist. 71–72° (Hexan)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	265,3	63,38 63,13	7,22 7,06	5,28 5,45	1	0,35
IV	24	48	krist. 121–122° (MeOH)	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	341,4	70,36 70,23	6,79 6,75	4,10 4,01	2	0,55
V	40	53	Öl	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	279,3	b)			2	0,75
VI	48	25	Öl	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	327,4				2	0,7
VII	72	20	Öl	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	341,4				3	0,7
VIII	16	73	krist. 76° Aceton-Hexan	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313,3	68,99 68,96	6,11 6,19	4,47 4,41	2	0,7
IX	24	81	Öl	C ₃₀ H ₄₂ NO ₄	341,4	c)			2	0,7
X	5	72	Öl	C ₂₀ H ₂₃ NO ₆	373,4	d)			1	0,15

^{a)} Die Nummern beziehen sich auf die in Tabelle 1, 1. Kolonne, angegebenen Zahlen.

^{b)} Charakterisiert nach Verseifung als DCHA-Salz, Smp. 147–148° (u. Z.) aus EE.

C₂₅H₄₀N₂O₄ (432,6) Ber. C 69,40 H 9,32% Gef. C 69,32 H 9,41%

^{c)} Charakterisiert nach Verseifung als DCHA-Salz, Smp. 175–176° aus EE.

C₃₀H₄₂N₂O₄ (494,65) Ber. C 72,84 H 8,56 N 5,66% Gef. C 72,72 H 8,58 N 5,74%

^{d)} Charakterisiert nach Verseifung als DCHA-Salz, Smp. 154–155° (u. Z.) aus EE.

C₃₀H₄₂N₂O₆ (526,65) Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32% Gef. C 68,69 H 8,05 N 5,51%

Der Gehalt der nicht kristallisierbaren und destillierbaren Verbindungen V–VII und IX–X wird wie folgt bestimmt. Eine genau eingewogene Probe des Öls (10–15 mg) wird in 0,5 ml 75-proz. Ameisensäure gelöst. Nach 1 Stunde werden 4 ml DMF zugegeben, und die freigesetzte Menge Amin wird mit 0,1N Perchlorsäure in AcOH titriert.

Verseifung von N-geschützten Glycin-äthylestern: 20 mMol Äthylester in der 10fachen Menge MeOH werden mit 22 mMol 2N Natronlauge versetzt und 1 Std.¹²⁾ bei Raumtemperatur belassen. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und zwischen W und EE verteilt. Die wässrige Lösung wird bei 0° mit 1 M Zitronensäure angesäuert, mit EE extrahiert und neutral gewaschen. Die EE-

¹⁰⁾ Ausführung nach GREIG und LEABACK [20].

¹¹⁾ Die untersuchten N-geschützten Aminosäurederivate sind mit NE anfärbbar, da bei dieser Nachweismethode eine Abspaltung der Schutzgruppe stattfindet.

¹²⁾ Verbindung V wird nur 5 Min. stehengelassen; Verbindung X wird mit KOH in EtOH verseift [6].

Lösung wird nach dem Trocknen mit DCHA alkalisiert, worauf das DCHA-Salz zu kristallisieren beginnt.

Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten bei der Abspaltung der N-Schutzgruppen: 0,2 mMol Substanz werden in einem 2-ml-Messkölbchen genau eingewogen und mit 80-proz. Essigsäure bis zur Marke aufgefüllt. Nach verschiedenen Zeiten werden Proben von 0,40 ml entnommen, in 4 ml DMF gegeben und mit 0,1 N Perchlorsäure in AcOH titriert. Bei sehr rasch gespaltenen Verbindungen werden die Proben einzeln eingewogen.

Beispiel: Abspaltung der Verbindung III. Einwaage 53,1 mg (0,2 mMol); Verbrauch an 0,1 N Perchlorsäure in AcOH-Titrationsproben (0,4 ml enthaltend 40 μ Mol Substanz)¹³:

t (s)	0,25	0,5	1	2	4	8
μ l HClO ₄	28	67	129	209	291	370

Die nach der Reaktionsgleichung erster Ordnung graphisch ermittelten Geschwindigkeitskonstanten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In gleicher Weise sind die in Tabelle 2 angegebenen Spaltgeschwindigkeiten in anderen Säuregemischen bestimmt worden.

Dünnschichtchromatographische Verfolgung der Spaltgeschwindigkeit: Von einer 2-proz. Lösung der Verbindung in AcOH (Tabelle 1) in 80-proz. AcOH werden nach verschiedenen Zeiten 5- μ l-Proben neben 5 μ l des reinen Vergleichsmengen Glycin im System 4 chromatographiert und die entstandene Menge Glycin nach Anfärben mit NE geschätzt.

Präparative Spaltung: 132,6 mg 2-(*p*-Tolyl)-isopropoxyloxycarbonyl-glycin-dicyclohexylammoniumsalz werden in 10 ml einer Mischung von AcOH-83-proz. Ameisensäure-W 7:1:2 (Vol.) 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit 20 ml Aceton und kurzem Stehen bei 0° wird das ausgefallene Öl isoliert. Ausbeute: 69,5 mg = 93% d. Th. Es ist im DC vollständig einheitlich.

N-(4,4'-Dimethylbenzhydryl)-glycin: 4,4 g (20 mMol) 4,4'-Dimethylbenzhydrylchlorid [22] in 15 ml Chf werden mit 2,5 g (20 mMol) HCl $\cdot$ Gly-OMe und bei 0° mit 5,1 ml (40 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach Rühren über Nacht mit Chf verdünnt, dreimal mit W ausgeschüttelt, getrocknet und das LM vollständig verdampft. Das zurückbleibende Öl wird wie oben beschrieben verseift. Nach Ansäuern der wässrigen Lösung auf pH 6 kristallisiert das Produkt aus. Ausbeute: 3,3 g = 61% d. Th. Nach Umkristallisation aus Aceton Smp. 179–180°.

C₁₇H₁₉NO₂ Ber. N 5,20% Äqu.-Gew. 259,3 Gef. N 5,06% Äqu.-Gew. 268

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] E. SCHRÖDER & K. LÜBKE, «The Peptides», Vol. I, Academic Press, New York 1965.
- [3] a) L. ZERVAS, D. BOROVAS & E. GAZIS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3660 (1963); b) L. ZERVAS & C. HAMALIDIS, *ibid.* **87**, 99 (1965).
- [4] W. KESSLER & B. ISELIN, *Helv.* **49**, 1330 (1966).
- [5] R. SCHWYZER & W. RITTEL, *Helv.* **44**, 159 (1961).
- [6] R. W. HANSON & H. D. LAW, J. chem. Soc. **1965**, 7285.
- [7] L. ZERVAS & D. M. THEODOROPOULOS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1359 (1956).
- [8] R. G. HISKEY & J. B. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **87**, 3969 (1965).
- [9] Siehe z. B. A. STREITWIESER JR., Solvolytic Displacement Reactions, McGraw-Hill, 1962, S. 38 ff.
- [10] P. B. D. DE LA MARE & C. A. VERNON, J. chem. Soc. **1954**, 2504; H. C. BROWN, Steric Effects in Conjugated Systems, S. 100, Butterworths, London 1958.

¹³ Wird für die Abspaltung ein DCHA-Salz eingesetzt, so wird zusätzlich 1 Äqu. Perchlorsäure verbraucht; dieser Wert wird abgezogen.

- [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. GÖDICKE, Chem. Ber. 100, 3314 (1967).
- [18] R.B. WOODWARD, K. HEUSLER, J. GOSTELI, P. NÄGELI, 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 $^{\alpha}$ -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.