

3: Schmp. 177–182°C (Aceton-n-Hexan); NMR: 1,98 und 2,02 (2s, 3 β - und 21-Acetoxy), 2,21 (s, 21-SCH₃), 5,76 (s, 21-H); MS: M⁺ = 480, M⁺ - H₂O gef. 462,2432, M⁺ - H₂O ber. 462,2441 für C₂₅H₃₈O₇S.

14-Hydroxy-21 ξ -methylsulfinyl-20-oxo-5 β ,14 β -pregnan-3 β ,21-diol-diacetat (4): 100 mg (0,21 mmol) 3 wurden in 5 ml Dichlormethan mit 50 mg 90%iger (0,25 mmol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Waschen mit 0,1 N KHCO₃-Lösung und Wasser und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurden 105 mg (100% d. Th.) reines kristallines 4 erhalten. Schmp. 183–186°C (Zers., Aceton-n-Hexan); NMR: 2,03 (s, 3 β -Acetoxy), 2,30 (s, 21-Acetoxy), 2,60 (s, 21-SOCH₃), 6,21 (s, 21-H); MS: 494 = M⁺ - 2H gef. 494,2292, M⁺ - 2H ber. 494,2238 für C₂₆H₃₈O₇S.

Literatur

- [1] Theil, F.; Lindig, C.; Repke, K.: Z. Chem. **20** (1980) 372
 [2] Theil, F.; Lindig, C.; Repke, K.: J. prakt. Chem., im Druck
 [3] Bartlett, P. A.: J. Amer. chem. Soc. **98** (1976) 3305
 [4] Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Luche, M. J.; Marquet, A.: J. Amer. chem. Soc. **100** (1978) 1558

Fritz Theil, Claus Lindig und Kurt Repke, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, 1115 Berlin-Buch

eingegangen am 7. April 1980

ZCM 6672

Synthesen N-terminaler Pentapeptidfragmente der Insulin-A-Kette

Zum Aufbau der Insulin-A-Kette wird N-terminal häufig das Fragment A1–5 verwendet. Das C-terminal freie Pentapeptid, das am günstigsten N ^{α} -Boc¹⁾ – und an der Glutaminsäure als γ -tert-Butylester geschützt wird, kann man aus Glutamin über Salzkuppungen entweder durch C-terminale Verlängerung der bekannten Tetrapeptidsäure 1 [2] oder stufenweise durch Kupplung mit aktivierten Estern der Amino-säuren [3], [4] herstellen.

Wir synthetisierten 3 im Zusammenhang mit der Synthese einer [Ala¹²]-Schafinsulin-A-Kette mit präformiertem Disulfidring [5] aus der Tetrapeptidsäure 1 und Glutamin nach der MA-Methode in 67%iger Ausbeute. Die Pentapeptidsäure 3 zeigt jedoch nur eine sehr geringe Löslichkeit in DMF, so daß wir für die A-Kettensynthese die Pentapeptidsäure mit dem Mbh-Schutz an der Seitenkette des Glutamins darstellten. Dieses Pentapeptidfragment 5 wurde bereits von König [6] für eine A-Kettensynthese verwendet und durch Fragmentkondensation aus Boc-Gly-Ile-OH und H-Val-Glu-(OBut)-Gln(Mbh)-OH nach dem DCCI/HOOBt-Voraktivierungsverfahren [7] gewonnen. Wir verwendeten zunächst analog zur Darstellung von 3 die C-terminale Verlängerung von 1 mit H-Gln(Mbh)-OH nach der MA-Methode und erhielten 5 in 50%iger Ausbeute. Erwartungsgemäß zeigte die am Glutamin mit dem Mbh-Rest geschützte Pentapeptidsäure 5 eine weit bessere Löslichkeit in DMF.

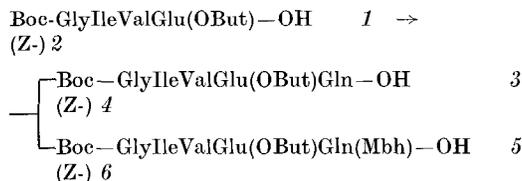


Bild 1

¹⁾ Nomenklatur und Abkürzungen nach [1]; weitere Abkürzungen: Boc = tert-Butyloxycarbonyl, Z = Benzyloxycarbonyl-, Mbh = 4,4'-Dimethoxybenzhydril-, HOOBt = 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin, HONB = N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarbonsäureimid, HOSu = N-Hydroxysuccinimid, DMF = Dimethylformamid, NMM = N-Methylmorpholin

Wesentlich höhere Ausbeuten wurden bei der Voraktivierung von 1 mit DCCI/HONB [8] erhalten, während die Voraktivierung mit DCCI/HOOBt zu einem teilweise racemisierten Produkt führte (vgl. [9]). Der Löslichkeitsverbessernde Einfluß des Glutamin-Mbh-Schutzes wurde auch beim Vergleich der N ^{α} -Z-geschützten Pentapeptidsäuren 4 und 6 beobachtet, die wir durch C-terminale Verlängerung der Z-geschützten Tetrapeptidsäure 2 über MA-Kuppungen darstellten.

Auf Grund guter Erfahrungen mit den ONB-Estern, insbesondere bei der Synthese C-terminal freier Peptide, synthetisierten wir 5 auch unter ausschließlicher Verwendung dieses Verfahrens. Im Gegensatz zu den von anderen Autoren [3], [4] durchgeführten Synthesen unter Verwendung von OSu-Estern verliefen die Kuppungen mit etwa 1,2 Äquivalenten der ohne Isolierung einsetzbaren ONB-Ester schneller und ergaben auf allen Stufen die Peptide in hohen Ausbeuten. Zur Beseitigung des geringen Überschusses an aktiviertem Ester wurde dieser mit N-(2-Aminoethyl)morpholin in ein säurelösliches Derivat überführt, so daß in Verbindung mit der Wasserlöslichkeit des HONB die Reinigung der Peptide keine Schwierigkeiten bereitete.

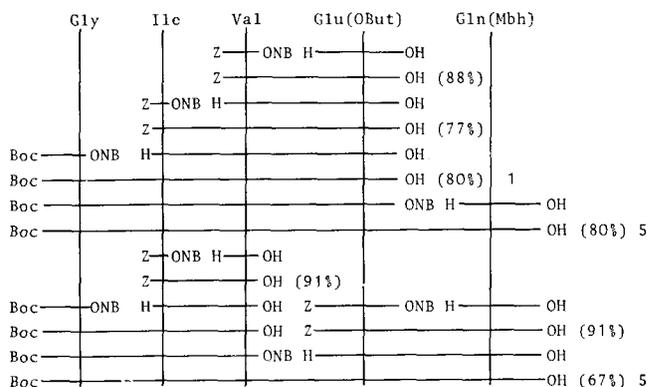


Bild 2

Experimentelles

Boc(Z)-GlyIleValGlu(OBut)Gln-OH (3; 4) und Boc(Z)-GlyIleValGlu(OBut)Gln(Mbh)-OH (5; 6)

a) nach dem Mischanhydridverfahren: Zu einer Lösung von 1 mmol Boc(Z)-GlyIleValGlu(OBut)-OH (1 [2] bzw. 2 [10]) und 0,11 ml (1 mmol) NMM in 20 ml DMF wurden bei -15°C 0,095 ml (1 mmol) Chlorkohlensäureisobutylester gegeben und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurden 2 mmol Glutamin bzw. H-Gln(Mbh)-OH in 12 ml Wasser unter Kühlung dazu gegeben, 2 h bei 0°C gerührt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und der Ansatz in 200 ml 0,1 N Zitronensäure eingerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus DMF/Essigester umgefällt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Fertigplatten Kieselgel G (Merck) verwendet, in einigen besonders gekennzeichneten Fällen auch Silufol-Platten (Kavalier, ČSSR). Die Abkürzungen der Laufmittelsysteme vgl. in [9].

Boc-GlyIleValGlu(OBut)Gln-OH (3) [2]:
 67%; Schmp. 198–199°C; $[\alpha]_D^{25}$ -13,7° (DMF);
 R_f 0,7 (BEW)

Z-GlyIleValGlu(OBut)Gln-OH (4):
 42%; Schmp. 200–202°C; $[\alpha]_D^{20}$ -11,6° (DMF);
 R_f 0,81 (BEW), 0,38 (SBN)

Boc-GlyIleValGlu(OBut)Gln(Mbh)-OH (5) [5]:
 49%; Schmp. 238–240°C; $[\alpha]_D^{27}$ -9,3° (DMF)
 R_f 0,9 (BEW), 0,6 (SBN)

Z-GlyIleValGlu(OBut)Gln(Mbh)-OH (6):
 48%; Schmp. 223–225°C; R_f 0,87 (BEW),
 0,9 (SBN)

b) durch ONB-Ester-Salzkuppungen: 1 mmol der Aminokomponente wurden in 30 ml Dioxan/Wasser (1:1) unter Zusatz von 2 mmol NaHCO₃ gelöst bzw. suspendiert und dazu 15 ml einer Dioxanlösung von 1,1–1,2 mmol des ONB-Esters der Carboxyl-

komponente getropft und gerührt. Wenn durch Dünnschichtchromatographie keine Aminokomponente mehr nachweisbar war (1–3 h), wurde der Ansatz mit 0,5 mmol N-(2-Aminoethyl)-morpholin versetzt und weitere 15 Min. gerührt. Danach wurde im Vakuum das Dioxan entfernt, auf pH 2–3 angesäuert und das Peptid isoliert und umkristallisiert. Z-ValGlu(OBut)-OH: 88%; Schmp. 116–118°C; R_f 0,45 (SBN), 0,6. (CM) Z-IleValGlu(OBut)-OH: 77%; Schmp. 185–187°C; R_f 0,91. (BEW) Boc-GlyIleValGlu(OBut)-OH: 80%; Schmp. 232°C (Zers.); R_f 0,15 (CM), 0,95 (BEW). Z-Glu(OBut)Gln(Mbh)-OH: 91%; Schmp. 147–149°C; R_f 0,8 (BEW), 0,9 (CMA). Z-IleVal-OH: 91%; Schmp. 128 bis 132°C; R_f 0,65 (CM, Silufol) Boc-GlyIleVal-OH: 78%; Schmp. 141–143°C; R_f 0,4 (CM, Silufol), 0,95 (BEW). Boc-GlyIleValGlu(OBut)Gln(Mbh)-OH (5): 67%; Schmp. 248°C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} -14^\circ$ (DMSO).

Literatur

- [1] Regeln der IUPAC-IUB-Commission on Biochemical Nomenclature, *J. biol. Chem.* **241** (1966) 2491; **247** (1972) 977
- [2] *Wittinghofer, A.*: *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 290
- [3] *Föhles, J.*: Aachen, Techn. Hochschule, Dissertation 1972
- [4] *Schwertner, E.*; *Klostermeyer, H.*; *Zahn, H.*: *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1092
- [5] *Kaufmann, K.-D.*; *Kunzek, H.*; *Dölling, R.*; *Halatsch, W.-R.*; *Nieke, E.-M.*; *Rose, K.-B.*; *Bauschke, S.*; *Schönherr, Ch.*: *Z. Chem.* **20** (1980) 99
- [6] *König, W.*: Hoppe-Seyler's *Z. physiol. Chem.* **352** (1971) 2; DDR-Pat. 99570 (Anmeldetag 30. 6. 72), *Geiger, R.*; *König, W.*; *Wissmann, H.*
- [7] *König, W.*; *Geiger, R.*: *Chem. Ber.* **103** (1970) 2034
- [8] *Fujino, M.*; *Kobayashi, S.*; *Obayashi, M.*; *Fukuda, T.*; *Shinagawa, S.*; *Nishimura, O.*: *Chem. pharmac. Bull. [Tokyo]* **22** (1974) 1857
- [9] *Kaufmann, K.-D.*; *Dölling, R.*: *J. prakt. Chem.* **320** (1978) 814
- [10] *Wang, Y.*; *Chin, R.-c.*; *Loh, J.-y.*: *Acta chim. sinica* **32** (1966) 252

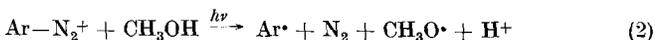
Rudolf Dölling, Klaus-Dieter Kaufmann, Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin, und
Eva-Maria Nieke, VEB Berlin-Chemie, Berlin-Adlershof

eingegangen am 9. April 1980

ZCM 6675

Zum Mechanismus des photoinduzierten Zerfalls langwellig absorbierender Diazoniumsalze

Die Photolyse von Arendiazoniumsalzen in methanolischer Lösung kann entweder heterolytisch unter Bildung von Arylkationen [Gl. (1)] oder homolytisch über Arylradikale [Gl. (2)] verlaufen [1]–[4].

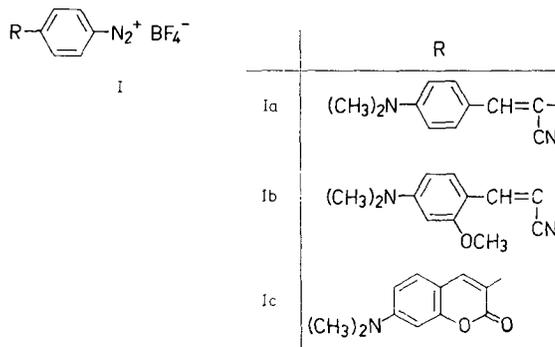


Dabei haben die am Aromaten befindlichen Substituenten einen entscheidenden Einfluß auf die Art des Zerfallsmechanismus. Alkyl-, Halogen- und Nitrosubstituenten in 4-Stellung beispielsweise begünstigen den radikalischen Reaktionsverlauf, während 4-N,N-Dialkylaminobenzendiazoniumsalze unter Bildung von Arylkationen zerfallen, sofern nicht leicht oxydierbare Anionen einen radikalischen Zerfall erzwingen [1], [5].

Bei den kürzlich beschriebenen langwellig absorbierenden Diazoniumsalzen Ia–c mit Dialkylaminosubstituenten in konjugationsfähiger Position zur Diazoniumgruppe [6] interessierte uns die Frage, ob diese mehr den ionisch zerfallenden Dialkylaminobenzendiazoniumsalzen oder mehr den radikalisch zerfallenden alkylsubstituierten Verbindungen entsprechen.

Zur Klärung dieser Frage haben wir versucht, die bei der Photolyse entstehenden Radikale mittels Spin-Trapping [7] nachzuweisen. Unter Verwendung von Nitrosoduren als Spin-Trap [8] konnten wir in allen Fällen Spin-Addukte beobachten, deren Hyperfeinkopplungskonstanten $[a_N = 1,01 \pm 0,02 \text{ mT}; a_H =$

$0,28 \pm 0,02 \text{ mT} (2H^\cdot)$ und $a_H^2 = 0,09 \pm 0,02 \text{ mT} (2H^\cdot)$ mit den in der Literatur für Aryldurylnitroxide angegebenen Werten [9] innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmten. Darüber hinaus konnten geringe Mengen an Spin-Addukten des Hydroxymethylradikals ($\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, $a_N = 1,37 \pm 0,02 \text{ mT}; a_H = 0,79 \pm 0,02 \text{ mT} (2H^\cdot)$,



vgl. [8]) nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um das H-Abstraktionsprodukt des Methanols, für dessen Bildung sowohl die Arylradikale als auch das nach Gl. (2) zu erwartende Methoxy-Radikal ($\text{CH}_3\text{O}^\cdot$) verantwortlich sein können. Letzteres konnte mit Hilfe von Phenyl-N-tert-butylnitron [7] als Spin-Trap nachgewiesen werden [$a_N = 1,45 \pm 0,02 \text{ mT}; a_H = 0,28 \pm 0,02 \text{ mT} (1H^\cdot)$] [10].

Die ebenfalls zu erwartenden Aryldiazo-Radikale (Ar-N_2^\cdot) konnten jedoch nicht abgefangen werden, was offensichtlich auf die gegenüber 4-N,N-Dialkylaminophenyldiazo-Radikalen (vgl. [5]) geringere Stabilität dieser Radikale zurückzuführen ist.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen jedoch eindeutig, daß durch Verlängerung der Konjugationskette zwischen der Dialkylaminogruppe und der Diazoniumgruppierung neben der langwelligen spektralen Verschiebung der CT-Bande — die Verbindungen Ia–c absorbieren bei 555, 579 bzw. 505 nm — im Unterschied zu den 4-N,N-Dialkylaminobenzendiazoniumsalzen auch ein radikalischer Zerfall erzwungen werden kann.

Literatur

- [1] *Becker, H. G. O.*; *Fanghänel, E.*; *Schiller, K.*: *Wiss. Z. Techn. Hochschule Leuna-Merseburg* **16** (1974) 322
- [2] *Becker, H. G. O.*: *Wiss. Z. Techn. Hochschule Leuna-Merseburg* **20** (1978) 253
- [3] *Zollinger, H.*: *Accounts chem. Res.* **6** (1973) 335
- [4] *Ambroz, H. B.*; *Kemp, T. J.*: *Chem. Soc. Rev.* **8** (1979) 353
- [5] *Rehorek, D.*; *Marx, J.*: *J. prakt. Chem.*, im Druck
- [6] *Walkow, F.*; *Epperlein, J.*; *Mustroph, H.*; *Marx, J.*; *Pietsch, H.*: *J. Signal AM*, im Druck
- [7] *Janzen, E. G.*: *Accounts chem. Res.* **4** (1971) 31
- [8] *Terabe, S.*; *Kuruma, K.*; *Konaka, R.*: *J. chem. Soc., Perkin II* **1973**, 1252
- [9] *Suhiro, T.*; *Kamimori, M.*; *Tokumaru, K.*; *Yoshida, M.*: *Chem. Letters* **1976**, 531
- [10] *Mao, S. W.*; *Kevan, L.*: *Chem. Physics Letters* **24** (1974) 505

Delf Rehorek, Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität, DDR-7010 Leipzig, Liebigstr. 18,
Fred Walkow und Jörg Marx, VEB Filmfabrik — Fotochemisches Kombinat DDR-4440 Wolfen

eingegangen am 19. August 1980

ZCM 6779

Zersetzung von iso-Butylammonium-N-alkyl-monothio-carbamat in schwach sauren und neutralen wässrigen Lösungen

Die Zersetzungsgeschwindigkeiten in schwach sauren bis schwach alkalischen wässrigen Lösungen der Verbindungen $\text{K}(\text{RNHCOS})$ und $(\text{RNH})_3(\text{RNHCOS})$ nehmen in Abhängigkeit des Alkylsubstituenten in folgender Weise zu [1]:

