

risation von (1), (2) und (4) einerseits und (3) und (5) andererseits durch divergente Singulett-Triplett-Radikalpaar-Kopplung zu erklären, die Beobachtung von CIDNP-Effekten in Systemen ohne Entweichreaktionen gestattet^[4]. Natürlich schließen unsere CIDNP-Befunde keine untergeordneten Nebenreaktionen aus, die zu unpolarisierten Produkten führen.

Eingegangen am 6. April, ergänzt am 14. Mai 1973 [Z 848]

[1] H.-J. Hansen, H.-R. Waespe u. H. Schmid, IV. IUPAC Symposium on Photochemistry, Baden-Baden, Juli 1972.

[2] F. A. Carroll u. G. S. Hammond, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7151 (1972), und zit. Lit.

[3] D. I. Schuster, G. R. Underwood u. T. P. Knudsen, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4304 (1971).

[4] R. Kaptein, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6251, 6262 (1972), und zit. Lit.

[5] W. Adam, J. Arce de Sanabria u. H. Fischer, J. Org. Chem., im Druck.

[6] B. Blank, P. G. Mennitt u. H. Fischer, XXIII. IUPAC Congress, Boston (Mass.), Juli 1971.

[7] D. J. Carlsson u. K. U. Ingold, J. Amer. Chem. Soc. 90, 7047 (1968).

[8] R. Kaptein, Chem. Commun. 1971, 732.

[9] K. Scheffler u. H. B. Stegmann: Elektronenspinresonanz. Springer, Berlin 1970: $g(\text{PhO}^\bullet) = 2.0047$, $a(p\text{-Me}) = +11.95 \text{ G}$; R. W. Fessenden u. R. H. Schuler, J. Chem. Phys. 39, 2147 (1963): $g(\text{Allyl}) = 2.00254$, $a(\text{CH}_2) = -14.8$ und -13.9 G .

¹³C-NMR-Spektrum von Keten^[**]

Von Joachim Firl und Wolfgang Runge^[*]

Anhand der ¹³C-NMR-Spektren lassen sich über chemische Verschiebung und Spin-Spin-Kopplungskonstante Einsichten in die Bindungsverhältnisse sowie die Elektronenverteilung im Grundzustand organischer Moleküle gewinnen, wenn hinreichend ähnliche Moleküle verglichen werden^[1,2].

Bei einer systematischen Untersuchung der Molekülstruktur von Allenen^[3] und Ketenen^[4] haben wir die ¹³C-Spektren einer Reihe von Keten-Derivaten^[4] aufgenommen. Keten selbst zeigt – nicht nur verglichen mit dem isokonjugierten Allen, sondern allgemein im Hinblick auf die chemischen Verschiebungen organischer Verbindungen – ungewöhnliche Resonanzlagen. Das ¹H-breitbandentkoppelte Spektrum wurde bei 22.63 MHz in CDCl₃, TMS als interner Standard, bei $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ mit einem Bruker-HX-90-Spektrometer gemessen. Für die chemischen Verschiebungen δ_c und die ¹³C-H-Spin-Spin-Kopplungskonstante fanden wir die in Abbildung 1 angegebenen Werte.

Das wohl bemerkenswerteste Charakteristikum des Spektrums von Keten ist die extreme Hochfeld-Position der Resonanz des terminalen C-Atoms, weit außerhalb des Bereichs, der normalerweise für formal sp²-hybridisierte Kohlenstoffatome als typisch gilt: Man beobachtet das Resonanzsignal von C₁ in Keten um 120 ppm bei höherem Feld als das von Äthylen ($\delta_c = 122.8 \text{ ppm}$)^[2]. Selbst gegenüber dem Signal des entsprechenden C-Atoms in Allen ($\delta_c = 74 \text{ ppm}$)^[2], wo das terminale Atom an ein formal sp-hybridisiertes Kohlenstoffatom gebunden ist, wird eine Hochfeldverschiebung von 72 ppm beobachtet. Das Endkohlenstoffatom in Keten ist eines der am stärksten abgeschirmten Kohlenstoffatome, die in ¹³C-NMR-Spektren

organischer Verbindungen bisher überhaupt beobachtet wurden^[2]; seine chemische Verschiebung ist geringer als die von Äthan ($\delta_c = 5.9 \text{ ppm}$)^[2].

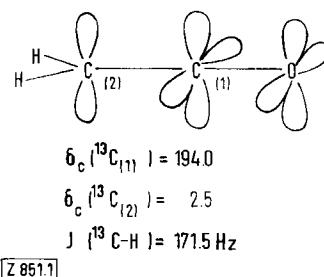
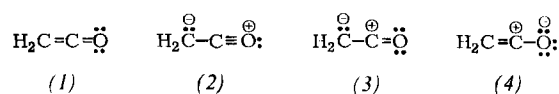


Abb. 1. ¹³C-NMR-Daten [ppm] von Keten. Chemische Verschiebungen bezogen auf TMS.

Die relativ stärkere Abschirmung des terminalen C-Atoms von Keten im Vergleich zu Allen ist nach Berechnungen der chemischen Verschiebung mit CNDO-Orbitalen^[4] sowohl auf einen größeren diamagnetischen als auch auf einen weniger negativen paramagnetischen Abschirmterm infolge höherer Elektronendichte am terminalen C-Atom zurückzuführen. Hingegen haben die ¹³C-H-Spin-Spin-Kopplungskonstanten in Keten (Abb. 1) und Allen ($J(^{13}\text{C}-\text{H}) = 168 \text{ Hz}$)^[2] sehr ähnliche Werte. Der Betrag der ¹³C-H-Kopplung wird im wesentlichen vom Fermi-Kontaktterm, in den die Größe der Valenz-s-Orbitale und damit die Hybridisierung eingeht, bestimmt. Der nahezu gleiche Wert von $J(^{13}\text{C}-\text{H})$ bei beiden Molekülen deutet somit darauf hin, daß die σ -Bindungsverhältnisse sehr ähnlich sind und daß die stärkere Abschirmung im Keten im wesentlichen auf höhere π -Elektronendichte zurückgeht.

Das mittlere C-Atom in Keten ist wie bei Allen ($\delta_c = 213 \text{ ppm}$)^[2] stark entschirmt. Gegenüber dem Resonanzsignal von Kohlenmonoxid: $\text{:}\ddot{\text{C}}\equiv\ddot{\text{O}}\text{:}$ ($\delta_c = 181.3 \text{ ppm}$)^[2] ist es etwas nach tieferem Feld verschoben und befindet sich im Bereich der Carbonyl-Metall-Komplexe,



z. B. Ni(CO)₄ ($\delta_c = 191.6 \text{ ppm}$)^[2]. Dieser Befund dokumentiert den beträchtlichen Dreifachbindungscharakter der C=O-Bindung in Keten, was mit einer MO-Beschreibung des Moleküls mit lokalisierten CNDO-Orbitalen in Einklang ist^[5]. Keten besitzt in diesem Bild zwei Sätze von π -Orbitalen, von denen eines über zwei Zentren delokalisiert ist, das andere über drei Zentren, von O bis C₍₂₎ (Abb. 1). Es ist daher mit dem π -System des Allyl-Anions isokonjugiert.

[1] J. Mason, J. Chem. Soc. A 1971, 1038.

[2] J. B. Stothers: Carbon-13 NMR Spectroscopy. Academic Press, New York 1972.

[3] G. Kresze, W. Runge u. E. Ruch, Liebigs Ann. Chem. 756, 112 (1972); E. Ruch, W. Runge u. G. Kresze, Angew. Chem. 85, 10 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 20 (1973).

[4] J. Firl u. W. Runge, Tetrahedron, im Druck.

[5] J. Del Bene, J. Chem. Phys. 51, 2290 (1969).

[6] M.-K. Lo, P. D. Foster u. W. H. Flygare, J. Chem. Phys. 48, 948 (1969).

[*] Priv.-Doz. Dr. J. Firl und Dr. W. Runge

Organisch-chemisches Laboratorium der Technischen Universität München 2, Arcisstraße 21

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie liefert somit als Ergebnis, daß von den mesomeren Grenzformen (1)–(4) des Ketens die Struktur (2) wesentlich zur Beschreibung des Grundzustandes beiträgt – in Übereinstimmung mit Messungen des molekularen g -Wertes und der paramagnetischen Suszeptibilität entlang der $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ -Bindungsachse, wonach die $\text{C}-\text{O}$ -Bindung praktisch zylindrische Symmetrie besitzt^[6].

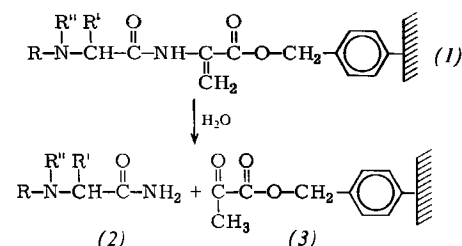
Eingegangen am 11. Mai 1973 [Z 851]

Festphasensynthese von Peptiden mit carboxyterminalen Amidgruppen – Thyrotropin-freisetzendes Hormon (TRF)^[**]

Von Erhard Gross, Kosaku Noda und Bruce Nisula^[*]

Herrn Professor Theodor Wieland zum 60. Geburtstag gewidmet

Die α,β -ungesättigte Aminosäure Dehydroalanin^[1] $\text{H}_2\text{C}=\text{CNHR}-\text{COOH}$, $\text{R}=\text{Acyl}$ oder Aminoacyl, kann auf verschiedene Weise zur Synthese von Peptiden an fester Phase^[4] herangezogen werden. Sie kann z.B. zur Verknüpfung des Peptids mit dem unlöslichen Träger dienen [siehe (1)] und/oder mit ihrem Stickstoff Amidgruppen bilden [siehe (2)]^[5]. Die letztere Reaktion läuft in saurer Lösung in Gegenwart von äquimolaren Mengen Wasser ab und wird dann durchgeführt, wenn die gewünschte Anzahl von Aminosäureresten der wachsenden Peptidkette hinzugefügt worden ist.



- (1a), $\text{R}=\text{Boc}$; $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$
 (1b), $\text{R}=\text{Boc-Leucylalanyl}$; $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$
 (1c), $\text{R}=\text{Boc}$; $\text{R}'-\text{R}''=-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 (1d), $\text{R}=\text{Boc-Pyroglutamylhistidyl}$; $\text{R}'-\text{R}''=-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 (2a), $\text{R}=\text{Leucylalanyl}$; $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$
 (2b), $\text{R}=\text{Pyroglutamylhistidyl}$; $\text{R}'-\text{R}''=-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

Das Modellpeptid Leucylalanylglycinamid und das Thyrotropin-freisetzende Hormon (TRF oder TRH), Pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamid (L-5-Oxo-2-pyrrolidinylcarbonyl-L-histidyl-L-prolinamid)^[8,9], wurden synthetisiert, um das neue Verfahren zu prüfen.

Boc-Glycyldehydroalanin (Boc = tert.-Butyloxycarbonyl) [$\text{Fp}=157-159^\circ\text{C}$ (Zers.), $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_3\text{OH})=241\text{ nm}$ ($\epsilon=5560$); Gly 1.00, NH_3 1.03], in 84-proz. Ausbeute aus Boc-Glycyl-O-tosylserinmethylester durch β -Eliminierung hergestellt^[10], wurde an das chlormethylierte (1.25 mmol Cl/g) Copolymere aus Styrol und Divinylbenzol (2%)^[4]

in Dimethylformamid in Gegenwart von Triäthylamin (40°C ; 48 h) gekuppelt und gab das Peptidharz (1a) (0.41 mmol Boc-Dipeptid/g).

Das Boc-Leucylalanylglycyldehydroalaninharz (1b) wurde in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen der Festphasensynthese^[4,11] (Boc-Schutz der Aminosäuren) und unter Einhaltung der in Tabelle 1 angegebenen Reaktionsbedingungen erhalten. Die Behandlung von (1b) in Gegenwart von 1 Äquivalent Wasser mit 1 N HCl in Eisessig (30 min, 50°C) resultierte a) in der Spaltung des Dehydroalaninrests unter Bildung des Amids (2a) und des Brenztraubensäureharzes (3); b) in der gleichzeitigen Entfernung der Boc-Schutzgruppe vom H_2N -Terminus.

Tabelle 1. Festphasensynthese der durch Dehydroalanin an den Träger gebundenen Peptide. Boc-Aminosäuren und DCC wurden in fünffachem Überschuß eingesetzt. Abkürzungen: TFA = Trifluoressigsäure; NEt_3 = Triäthylamin; Boc = tert.-Butyloxycarbonyl; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; EtOH = Äthanol, AA = Aminosäure.

Syntheseschritt	Zeit [min]
1. CH_2Cl_2 , Waschen ($4 \times$)	1.5
2. 25% TFA- CH_2Cl_2 , Vorwaschen ($1 \times$)	1.5
3. 25% TFA- CH_2Cl_2 , Schutzgruppenabspaltung ($1 \times$)	30.0
4. CH_2Cl_2 , Waschen ($5 \times$)	1.5
5. 10% NEt_3 - CH_2Cl_2 , Vorwaschen ($1 \times$)	1.5
6. 10% NEt_3 - CH_2Cl_2 , Neutralisieren ($1 \times$)	10.0
7. CH_2Cl_2 , Waschen ($5 \times$)	1.5
8. Boc-AA- CH_2Cl_2 ($1 \times$)	10.0
9. DCC- CH_2Cl_2 ($1 \times$)	180.0
10. CH_2Cl_2 , Waschen ($3 \times$)	1.5
11. EtOH, Waschen ($3 \times$)	1.5

Leucylalanylglycinamid (2a) wurde durch Anreiben mit Äther verfestigt. Umkristallisieren aus Methanol/Äther gab ein Produkt (91% Ausbeute), das im Dünnschichtchromatogramm an Silicagel nur einen Fleck und die angegebenen R_f -Werte in den folgenden Lösungsmittelsystemen zeigte^[12]: A 0.14, B 0.62, C 0.35; Gly 1.00, Ala 0.98, Leu 1.00, NH_3 0.98. Die Elementaranalyse gab korrekte Werte.

Boc-Prolyldehydroalanin [$\text{Fp}=154-156^\circ\text{C}$; $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_3\text{OH})=240\text{ nm}$ ($\epsilon=5300$); Pro 1.00, NH_3 1.01], in 59-proz. Ausbeute aus Boc-Prolyl-O-tosylserinmethylester unter den Bedingungen der β -Eliminierung hergestellt^[10], wurde an das chlormethylierte (2.3 mmol Cl/g) Copolymere aus Styrol und Divinylbenzol (2%)^[4] unter den für (1a) angegebenen Bedingungen gekuppelt (25°C , 48 h) und gab das Boc-Prolyldehydroalaninharz (1c) (0.51 mmol Boc-Dipeptid/g).

Boc-Pyroglutamylhistidylprolyldehydroalaninharz (1d) wurde nach dem für (1b) angegebenen Verfahren unter Verwendung von Boc-geschützten Aminosäuren synthetisiert.

Pyroglutamylhistidylprolinamid (TRF) (2b) wurde nach Behandlung von (1d) mit 1 Äquivalent Wasser in 1 N HCl in Eisessig und Aufarbeitung gemäß (2a) isoliert. Eine geringfügige Verunreinigung wurde durch Verteilungschromatographie an Silicagel im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol entfernt. Das gereinigte Tripeptidamid (TRF) zeigte im Dünnschichtchromatogramm jeweils nur einen Fleck und die angegebenen R_f -Werte in den folgenden Lösungsmittelsystemen^[12]: A 0.03, B 0.46, D 0.27, E 0.27; Glu 1.00, Pro 1.02, His 0.99, NH_3 1.00; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-45.1$ (c 0.25 Eisessig); Ausbeute 63%.

[*] Dr. E. Gross, Dr. K. Noda und Dr. B. Nisula
 Section on Molecular Structure
 Reproduction Research Branch
 National Institute of Child Health and Human Development
 National Institutes of Health
 Bethesda, Maryland 20014 (USA)

[**] Festphasensynthese mit α,β -ungesättigten Aminosäuren, 1. Mitteilung.