

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. Waepe 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, XXII. 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(PhO⁺)=2.0047, a(p-Me)=+11.95 G; R. W. Fessenden u. R. H. Schuler, J. Chem. Phys. 39, 2147 (1963): g(Allyl)=2.00254, a(CH₂)=-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 C₍₂₎ in Keten um 120 ppm bei höherem Feld als das von Äthylen ($\delta_c=122.8$ ppm)^[2]. Selbst gegenüber dem Signal des entsprechenden C-Atoms in Allen ($\delta_c=74$ 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 ($\delta_c=5.9$ ppm)^[2].

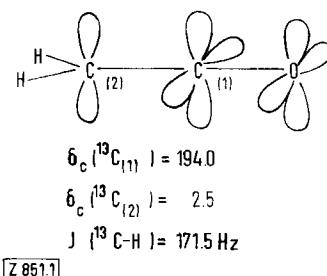
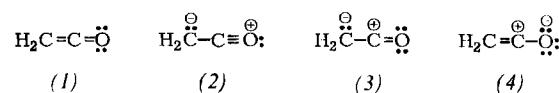


Abb. 1. ¹³C-NMR-Daten [ppm] von Keten. Chemische Verschiebungen bezogen auf TMS.

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 ($J(^{13}\text{C}-\text{H})=168$ Hz)^[2] sehr ähnliche Werte. Der Betrag der ¹³C-H-Kopplung wird im wesentlichen vom Fermi-Kontakterm, in den die Größe der Valenz-s-Orbitale und damit die Hybridisierung eingetragen ist, 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 ($\delta_c=213$ ppm)^[2] stark entschirmt. Gegenüber dem Resonanzsignal von Kohlenmonoxid : $\ddot{\text{C}}\equiv\ddot{\text{O}}$: ($\delta_c=181.3$ ppm)^[2] ist es etwas nach tieferem Feld verschoben und befindet sich im Bereich der Carbonyl-Metall-Komplexe,



z. B. Ni(CO)₄ ($\delta_c=191.6$ 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
8 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 C—C—O-Bindungsachse, wonach die C—O-Bindung praktisch zylindrische Symmetrie besitzt^[6].

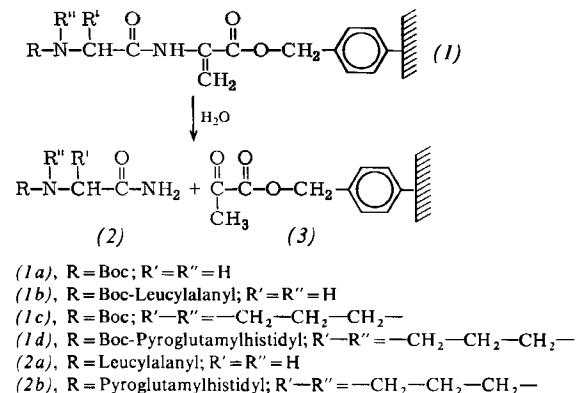
Eingegangen am 11. Mai 1973 [Z 851]

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] $\text{H}_2\text{C}=\text{CNHR}-\text{COOH}$, R=AcyI 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)]^[15]. 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.



Das Modellpeptid Leucylalanylglycinamid und das Thyrotropin-freisetzende Hormon (TRF oder TRH), Pyro-L-glutamyl-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) [$\text{Fp}=157\text{--}159^\circ\text{C}$ (Zers.), $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_3\text{OH})=241\text{ nm}$ ($\epsilon=5560$); Gly 1.00, NH₃ 1.03], in 84-proz. Ausbeute aus Boc-Glycyl-O-tosylserinmethylester durch β -Eliminierung hergestellt^[10], wurde an das chlormethylierte (2.3 mmol Cl/g) Copolymer aus Styrol und Divinylbenzol (2%)^[4] Copolymer aus Styrol und Divinylbenzol (2%)^[4]

[*] 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.

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 H₂N-Terminus.

Tabelle 1. Festphasensynthese der durch Dehydroalanin an den Träger gebundenen Peptide. Boc-Aminosäuren und DCC wurden in fünffachem Überschuß eingesetzt. Abkürzungen: TFA = Trifluoressigsäure; NET₃ = Triäthylamin; Boc = tert.-Butyloxycarbonyl; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; EtOH = Äthanol; AA = Aminosäure.

Syntheseschritt	Zeit [min]
1. CH ₂ Cl ₂ , Waschen (4 ×)	1.5
2. 25% TFA—CH ₂ Cl ₂ , Vorwaschen (1 ×)	1.5
3. 25% TFA—CH ₂ Cl ₂ , Schutzgruppenabspaltung (1 ×)	30.0
4. CH ₂ Cl ₂ , Waschen (5 ×)	1.5
5. 10% NET ₃ —CH ₂ Cl ₂ , Vorwaschen (1 ×)	1.5
6. 10% NET ₃ —CH ₂ Cl ₂ , Neutralisieren (1 ×)	10.0
7. CH ₂ Cl ₂ , Waschen (5 ×)	1.5
8. Boc—AA—CH ₂ Cl ₂ (1 ×)	10.0
9. DCC—CH ₂ Cl ₂ (1 ×)	180.0
10. CH ₂ Cl ₂ , Waschen (3 ×)	1.5
11. EtOH, Waschen (3 ×)	1.5

Leucylalanylglycinamid (2a) wurde durch Anreiben mit Äther verfestigt. Umröhrkristallisieren 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, NH₃ 0.98. Die Elementaranalyse gab korrekte Werte.

Boc-Prolyldehydroalanin [$\text{Fp}=154\text{--}156^\circ\text{C}$; $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_3\text{OH})=240\text{ nm}$ ($\epsilon=5300$); Pro 1.00, NH₃ 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) Copolymer 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, NH₃ 1.00; $[\alpha]_D^{20}=-45.1$ (c 0.25 Eisessig); Ausbeute 63 %.